

ISBN: 978-605-06264-7-6



SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
**HAMİDİYE**  
TIP FAKÜLTESİ  
**ÖĞRENCİ**  
DERS NOTLARI

**İÇ HASTALIKLARI**



**2024**



# SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ HAMİDİYE TIP FAKÜLTESİ ÖĞRENCİ DERS NOTLARI

ISBN: 978-605-06264-7-6

İstanbul, 2024

## İÇ HASTALIKLARI

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi Adına Sahibi

### Dekan

Prof. Dr. Erdoğan Çetinkaya

### Dekan Yardımcıları

Prof. Dr. Ebru Kale

Doç. Dr. Güven Bektemür

### Editör

Prof. Dr. Erdoğan Çetinkaya

### Editör Yardımcıları

Prof. Dr. Sevda Cömert Cömert

Prof. Dr. Mehmet Atilla Uysal

Prof. Dr. Halide Nur Ürer

### Bölüm Editörü

Prof. Dr. Hayriye Esra Ataoğlu

Prof. Dr. Sema Basat

Prof. Dr. Zeynep Karaali

### Yayıncı

Galenos Yayınevi

Adres: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21/1 34093 İstanbul, Türkiye

Telefon: +90 (212) 621 99 25 Faks: +90 (212) 621 99 27

E-posta: info@galenos.com.tr/yayin@galenos.com.tr

Web: www.galenos.com.tr Yayıncı Sertifika No: 14521





## ÖNSÖZ

### Değerli Meslektaşlarım, Sevgili Öğrenciler;

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi yeni kurulmuş olmasına rağmen dinamik yönetimi, geniş akademik kadrosu ve yenilikçi eğitim prensipleri ile kısa sürede ülkemizin en çok tercih edilen tıp fakültelerinden biri olmuştur. Bu yenilikçi anlayış ile tıp fakültemiz öğrencilerinin eğitimine katkısı olması amacıyla öğrencilerimizin 6 yıllık eğitimleri boyunca almaları gereken temel eğitim bilgilerini içeren “Öğrenci Ders Notları” nı hazırladık. Öğrenci Ders Notları içerisindeki bilgiler Ulusal Çekirdek Eğitim Programı 2020’de yer alan semptom ve çekirdek hastalıkları kapsayacak şekilde hazırlandı. Günümüzde teknolojinin geldiği noktayı da göz önüne alarak “Öğrenci Ders Notlarını” öğrencilerimizin çalışırken istedikleri zaman kolayca ulaşabilecekleri şekilde fakültemizin web sitesi üzerinden erişime sunduk.

Tıp fakültelerinin en önemli görevi eğitimidir. Bu görevi yerine getirirken, Hamidiye Tıp Fakültesi Öğrenci Ders Notları’nın hazırlanmasında desteğini esirgemeyen sayın rektörümüze teşekkürlerimi sunuyorum. Öğrenci Ders Notları’nın hayata geçirilmesinde anabilim dalı başkanlarımız ve öğretim üyelerimiz ile birlikte önemli bir uğraş verdik. Bu uğraş sırasında katkı ve desteklerini esirgemeyen, Hamidiye Tıp Fakültesi Cerrahi ve Dahili Tıp Bilimleri’nde yer alan tüm anabilim dalı başkanlarımıza, semptom ve çekirdek hastalıkların yazılmasında katkıları olan öğretim üyelerine emekleri için çok teşekkür ederim.

Büyük bir emek ve özveri ile hazırlanan ders notlarımızda ne kadar özen gösterilmiş olsa da hata ve eksikler olabilir. Bu nedenle dinamik bir şekilde ders notlarının güncellenmesi ve genişletilmesi de planlanmıştır.

Hamidiye Tıp Fakültesi Öğrenci Ders Notları’nın sevgili öğrencilerimiz ve değerli meslektaşlarımıza tıp fakültesi müfredatının tamamını içeren bir kaynak olarak yararlı olmasını temenni ederim.

Saygılarımla,

**Prof. Dr. Erdoğan ÇETİNKAYA**



# ÖNSÖZ

## Değerli Meslektaşlarım, Sevgili Öğrencilerimiz;

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi kuruluşundan bu yana iç hastalıkları anabilim dalı, sayın rektörlerimizin, dekanlarımızın ve dekan yardımcılarımızın desteği ile teorik ve uygulamalı eğitim programı çok hızlı bir şekilde oluşturulmuş ve uygulamaya konmuştur. Destek ve katkılarıyla yanımızda olan Sayın Üniversite Rektörümüz ve kitabı yazmamız için bizi teşvik eden dekanımız Prof. Dr. Erdoğan Çetinkaya'ya şükranlarımı sunuyorum. Ulusal Çekirdek Eğitim Programı 2020 çerçevesinde "Öğrenci Ders Notlarının" hazırlanmasında iç hastalıkları kurucu Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam Prof. Dr. Abdülbaki KUMBASAR olmak üzere büyük bir öğretim üyesi ailesi olmamız dolayısıyla özellikle kitabımızın oluşturulmasında emeği geçen Prof. Dr. Sema Basat, Prof. Dr. Zeynep Karaali hocalarıma, ve tüm yazarlarımıza ve kitabın basılması aşamasında emeği geçen herkese teşekkür ediyorum. İç Hastalıkları eğitim programında ülkemiz de uygulanan çekirdek eğitim müfredatı doğrultusunda ilgili anabilim dalı hocalarımız ile hazırlanan "öğrenci ders kitabı" öğrencilerin seviyelerine uygun doğru bilgiye ulaşması, istenilen eğitim standartlarının sağlanması açısından önemli bir kaynak olacaktır. Hamidiye Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları öğrenci ders notlarının genç meslektaşlarımıza, alanında önemli bir kaynak olarak yararlı olmasını dilerim.

Saygılarımla.

**Prof. Dr. Hayriye Esra Ataoğlu**





<b>ANAFİLAKSİ</b> .....	<b>1</b>
Prof. Dr. Zeynep Karaali	
<b>ÇOMAK PARMAK</b> .....	<b>4</b>
Prof. Dr. Esmâ Güldal Altunoğlu, Prof. Dr. Halit Çınarka	
<b>DEHİDRATASYON</b> .....	<b>7</b>
Prof. Dr. Hayriye Esra Ataoğlu, Prof. Dr. Süleyman Ahabab	
<b>HİPOTANSİYON</b> .....	<b>11</b>
Prof. Dr. Hayriye Esra Ataoğlu, Uzm. Dr. Emre Hoca	
<b>HALSİZLİK/YORGUNLUK</b> .....	<b>15</b>
Prof. Dr. Kadir Kayataş	
<b>MALNÜTRİSYON</b> .....	<b>17</b>
Prof. Dr. Kadir Kayataş	
<b>AĞIZ KURULUĞU (KSEROSTOMİ)</b> .....	<b>20</b>
Prof. Dr. Mehmet Hurşitoğlu	
<b>POLİDİPSİ</b> .....	<b>22</b>
Prof. Dr. Ömür Tabak	
<b>TERLEME DEĞİŞİKLİKLERİ</b> .....	<b>25</b>
Prof. Dr. Ömür Tabak	
<b>BULANTI VE KUSMAYA YAKLAŞIM</b> .....	<b>28</b>
Prof. Dr. Mustafa Kaplan	
<b>DİSPEPSİ</b> .....	<b>31</b>
Prof. Dr. Aliye Soylu	
<b>KABIZLIK (KONSTİPASYON)</b> .....	<b>36</b>
Prof. Dr. Canan Alkım	
<b>KARIN AĞRISI</b> .....	<b>39</b>
Prof. Dr. Hüseyin Alkım	
<b>LENFADENOPATİLER</b> .....	<b>48</b>
Prof. Dr. Yaşar Sertbaş	
<b>SARILIK</b> .....	<b>52</b>
Prof. Dr. Özcan Keskin	
<b>HEPATOMEGALİ</b> .....	<b>56</b>
Prof. Dr. Abdalbaki Kumbasar	
<b>SPLENOMEGALİ</b> .....	<b>60</b>
Prof. Dr. Refik Demirtunç	

<b>HİPERTANSİYON, ESANSİYEL HİPERTANSİYONA VE HİPERTANSİYON TEDAVİSİ-HİPERTANSİF ACİLLER VE ACİL TEDAVİSİNE AİT DERS NOTLARI</b> .....	<b>62</b>
Prof. Dr. Hayriye Esra Ataoğlu, Uzm. Dr. Betül Çavuşoğlu Türker	
<b>METABOLİK SENDROM</b> .....	<b>75</b>
Prof. Dr. Hayriye Esra Ataoğlu, Uzm. Dr. Seher İrem Şahin	
<b>K VİTAMİNİ YETERSİZLİĞİ</b> .....	<b>80</b>
Prof. Dr. Kadir Kayataş	
<b>JİNEKOMASTİ</b> .....	<b>82</b>
Prof. Dr. Seda Sancak Nurdan	
<b>ÖDEM</b> .....	<b>85</b>
Prof. Dr. Dede Şit	
<b>ANÜRİ-OLİGÜRİ</b> .....	<b>89</b>
Prof. Dr. Mehmet Küçük	
<b>POLİÜRİ</b> .....	<b>94</b>
Prof. Dr. Melike Betül Öğütmen	
<b>POLLAKÜRİ VE NOKTÜRİ</b> .....	<b>100</b>
Prof. Dr. Numan Görgülü	
<b>HEMATÜRİ</b> .....	<b>103</b>
Prof. Dr. Mürvet Yılmaz	
<b>TETANİ</b> .....	<b>106</b>
Prof. Dr. Zeynep Karaali	
<b>KİLO ARTIŞI/FAZLALIĞI (OBEZİTE)</b> .....	<b>109</b>
Doç. Dr. Sema Çiftçi	
<b>RAYNAUD FENOMENİ</b> .....	<b>111</b>
Prof. Dr. Refik Demirtunç	
<b>KİLO KAYBI</b> .....	<b>115</b>
Prof. Dr. Sema Basat, Serhat Mert Tiril	
<b>DİSFAJİ</b> .....	<b>118</b>
Prof. Dr. Şule Poturoğlu	
<b>KANAMAYA EĞİLİM</b> .....	<b>122</b>
Prof. Dr. Ali Özdemir	
<b>ANEMİYE YAKLAŞIM</b> .....	<b>128</b>
Prof. Dr. Ali Özdemir	

<b>MEGALOBLASTİK ANEMİ</b> .....	<b>133</b>
Prof. Dr. Abdulbaki Kumbasar	
<b>HEMOLİTİK ANEMİLER</b> .....	<b>137</b>
Prof. Dr. Zeynep Karaali	
<b>APLASTİK ANEMİ</b> .....	<b>140</b>
Prof. Dr. M. Kürşat Kaptan	
<b>LENFOPROLİFERATİF HASTALIKLAR YAKLAŞIMDA TEMEL BİLGİLER</b> .....	<b>144</b>
Uzm. Dr. Elif Aksoy, Doç Dr. Fehmi Hindilerden	
<b>YAYGIN DAMAR İÇİ PIHTILAŞMA</b> .....	<b>147</b>
Prof. Dr. M. Kürşat Kaptan	
<b>AMİLOİDOZ</b> .....	<b>150</b>
Doç. Dr. Mesut Ayer	
<b>TROMBOTİK MİKROANJİOPATİ (TMA) SENDROMLARI</b> .....	<b>154</b>
Prof. Dr. M. Kürşat Kaptan	
<b>KANAMA DİATEZİ VE HEMOFİLİLER</b> .....	<b>157</b>
Prof. Dr. M. Kürşat Kaptan	
<b>MYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİLER (MPN)</b> .....	<b>160</b>
Prof. Dr. M. Kürşat Kaptan	
<b>HİPOFİZ BOZUKLUKLARI</b> .....	<b>164</b>
Prof. Dr. Mine Adaş	
<b>UYGUNSUZ ANTİDİÜRETİK HORMON SALINIM SENDROMU (SIADH)</b> .....	<b>168</b>
Prof. Dr. Seda Sancak Nurdan	
<b>DİSLİPİDEMİ</b> .....	<b>172</b>
Prof. Dr. Meral Mert	
<b>TİROİDİTLER</b> .....	<b>176</b>
Doç. Dr. Feyza Yener Öztürk	
<b>DİABETES İNSİPİTUS (ARGİNİN VAZOPRESSİN EKSİKLİĞİ-DİRENCİ)</b> .....	<b>179</b>
Doç. Dr. İlkay Çakır	
<b>DİABETES MELLİTUS</b> .....	<b>182</b>
Prof. Dr. Mazhar Müslüm Tuna	
<b>DİABETES MELLİTUS'UN AKUT KOMPLİKASYONLARI</b> .....	<b>185</b>
Doç. Dr. İlkay Çakır	

<b>GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS</b> .....	<b>190</b>
Prof. Dr. Mazhar Müslüm Tuna	
<b>AVİTAMİNOZ</b> .....	<b>192</b>
Prof. Dr. Mazhar Müslüm Tuna	
<b>HİPERPARATİROİDİ</b> .....	<b>195</b>
Prof. Dr. Mazhar Müslüm Tuna	
<b>HİPOPARATİROİDİZM</b> .....	<b>198</b>
Uzm. Dr. İsmail Engin, Prof. Dr. Arif Yöner	
<b>VİTAMİN D EKSİKLİĞİ</b> .....	<b>201</b>
Doç. Dr. İlkey Çakır	
<b>CUSHİNG SENDROMU</b> .....	<b>205</b>
Prof. Dr. Meral Mert	
<b>HİPOTİROİDİ</b> .....	<b>208</b>
Prof. Dr. Meral Mert	
<b>HİPERTİROİDİZM</b> .....	<b>210</b>
Prof. Dr. Mine Adaş	
<b>ADRENOKORTİKAL YETMEZLİK</b> .....	<b>212</b>
Prof. Dr. Mutlu Niyazoğlu	
<b>SEKONDER HİPERTANSİYON</b> .....	<b>214</b>
Prof. Dr. Mine Adaş	
<b>HİPOGLİSEMİ</b> .....	<b>216</b>
Doç. Dr. Sema Çiftçi	
<b>OBEZİTE (ENDOJEN-EKSOJEN)</b> .....	<b>218</b>
Prof. Dr. Esra Hatipoğlu	
<b>FEOKROMOSİTOMA</b> .....	<b>221</b>
Doç. Dr. Eylem Çağıltay	
<b>ASİT-BAZ DENGİ BOZUKLUKLARI</b> .....	<b>224</b>
Prof. Dr. Taner Baştürk	
<b>NEFROTİK SENDROM</b> .....	<b>228</b>
Prof. Dr. Mürvet Yılmaz	
<b>AKUT BÖBREK HASTALIĞI</b> .....	<b>231</b>
Prof. Dr. Numan Görgülü	

<b>KRONİK BÖBREK HASTALIĞI</b> .....	235
Prof. Dr. Taner Baştürk	
<b>TÜBÜLOİTERSTİSYEL NEFRİTLER</b> .....	238
Prof. Dr. Dede Şit	
<b>BÖBREĞİN KİSTİK HASTALIKLARI</b> .....	246
Prof. Dr. Melike Betül Öğütmen	
<b>PARANEOPLASTİK SENDROMLAR</b> .....	254
Prof. Dr. Melike Özçelik	
<b>ONKOLOJİK ACİLLER</b> .....	258
Prof. Dr. Deniz Tural	
<b>PEPTİK ÜLSER HASTALIĞI</b> .....	260
Prof. Dr. Yusuf Yazgan	
<b>GASTROÖZOFAJİYAL REFLÜ HASTALIĞI</b> .....	264
Prof. Dr. Yusuf Yazgan	
<b>GASTROİNTESTİNAL MOTİLİTE BOZUKLUKLARI</b> .....	268
Prof. Dr. Canan Alkım	
<b>İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞI</b> .....	271
Prof. Dr. Canan Alkım	
<b>İRRİTABL BAĞIRSAK HASTALIĞI</b> .....	275
Doç. Dr. Sabiye Akbulut	
<b>İNTESTİNAL MALABSORBSİYON</b> .....	278
Prof. Dr. Kamil Özdiil, Uzm. Dr. Nermin Mutlu Bilgiç	
<b>KRONİK PANKREATİT</b> .....	282
Prof. Dr. Aliye Soylu	
<b>HEMOKROMATOZİS</b> .....	289
Prof. Dr. Fatih Güzelbulut	
<b>WILSON HASTALIĞI</b> .....	292
Prof. Dr. Fatih Güzelbulut	
<b>ÜST GASTROİNTESTİNAL SİSTEM KANAMALARI</b> .....	295
Prof. Dr. Mustafa Kaplan	
<b>ASİTLİ HASTAYA YAKLAŞIM</b> .....	298
Prof. Dr. Ümit Akyüz	

<b>PORTAL HİPERTANSİYON</b> .....	<b>300</b>
Prof. Dr. Ümit Akyüz	
<b>HEPATİK KOMA</b> .....	<b>304</b>
Doç. Dr. Sabiye Akbulut	
<b>MİDE KANSERİ</b> .....	<b>308</b>
Prof. Dr. Şule Poturoğlu	
<b>OTOİMMÜN HEPATİT</b> .....	<b>310</b>
Prof. Dr. Şule Poturoğlu	
<b>PRİMER BİLİYER KOLANJİT</b> .....	<b>314</b>
Prof. Dr. Şule Poturoğlu	
<b>SKLERODERMA</b> .....	<b>317</b>
Dr. Fatih Sarıtaş	
<b>SJÖGREN SENDROMU</b> .....	<b>320</b>
Dr. Fatih Sarıtaş	
<b>POLİMİYOZİT VE DERMATOMİYOZİT</b> .....	<b>323</b>
Dr. Fatih Sarıtaş	
<b>SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATUZUS (SLE)</b> .....	<b>327</b>
Dr. Fatih Sarıtaş	
<b>BEHÇET HASTALIĞI</b> .....	<b>331</b>
Prof. Dr. Cemal Bes	
<b>AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ</b> .....	<b>333</b>
Prof. Dr. Cemal Bes	
<b>GUT HASTALIĞI</b> .....	<b>335</b>
Prof. Dr. Cemal Bes	
<b>ROMATOİD ARTRİT</b> .....	<b>338</b>
Prof. Dr. Cemal Bes	
<b>SERONEGATİF SPONDİLOARTROPATİLER VE ANKİLOZAN SPONDİLİT</b> .....	<b>340</b>
Prof. Dr. Cemal Bes	
<b>SİSTEMİK VASKÜLİTLER</b> .....	<b>342</b>
Prof. Dr. Cemal Bes	
<b>AKUT ROMATİZMAL ATEŞ</b> .....	<b>344</b>
Prof. Dr. Yaşar Sertbaş	
<b>HENOCH SCHÖNLEIN PURPURASI</b> .....	<b>351</b>
Prof. Dr. Sema Basat, Uzm. Dr. Serhat Mert Tiril	

# ANAFİLAKSİ

Prof. Dr. Zeynep Karaali

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

## GİRİŞ

Anafilaksi, allerjenle temas sonrası mast hücre ve bazofillerden sistemik dolaşıma ani mediatör salınımı sonucu gelişen ani başlangıçlı, hızlı seyirli, tüm sistemleri etkileyebilen, ölüme neden olabilen ciddi sistemik aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Tanısının öykü ve klinik bulgular ile konulduğu bu klinik durumun hızla tanınması ve erken müdahale edilmesi hayat kurtarıcıdır.

## EPİDEMİYOLOJİ

Anafilaksi tanısının konulmasındaki güçlükler ve rapor edilmeyen olgu sayısının çokluğu nedeni ile gerçek insidans ve prevalansı bilinmemektedir. Ancak sıklığının giderek arttığı ve yaşam boyu olası prevalansın %0,05-2 olduğu belirtilmiştir. Yaşa bağlı faktörler değerlendirildiğinde bebeklerde ilk atak ise farkedilmeyebilir, yaşlılarda ise ek hastalıklar ve kullanılan ilaçlar nedeniyle anafilaksiye bağlı ölüm riski fazladır. Egzersiz, besin, ateş, duygusal stres, seyahat, premenstrüel dönem ise anafilaksiyi şiddetlendiren yardımcı faktörlerdir.

## ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Etiyoloji yaşanan bölgeye ve yaşa göre farklılıklar göstermektedir. Tüm yaş gruplarında anafilaksinin en sık nedenleri besin, ilaç ve böcek sokmasıdır. Besinler çocukluk çağında anafilaksinin en önemli tetikleyici faktörü iken, ilaç ve böcek sokmasına bağlı anafilaksi erişkinlerde daha sık görülmektedir. İlaçlar hastanede yatan kişilerde en sık anafilaksi

nedenidir. Anafilaksiye sıklıkla yol açan etkenler Tablo 1'de belirtilmiştir.

## PATOLOJİ

Allerjen veya diğer faktörlerle aktive olan mast hücresi ve bazofillerin degranülasyonu anafilaksi patofizyolojisini oluşturur. Degranülasyonla depo mediatörler (histamin, nötral proteazlar, kimaz, triptaz, asit hidrolazlar heparin) salınırken, araşidonik asit metabolitlerinin [lökotrien B4 ve sisteinil lökotrienler (LC4, LD4, LE4), prostaglandin, platelet aktive edici faktör (PAF), sitokin] sentezi uyarılır. Bu mediatörler anafilaksinin semptom ve bulgularından sorumludur. Histamin anafilakside en önemli mediatördür. Dört histamin reseptörü vardır. Bunlardan H1 ve H2 uyarılması ile vasküler düz kas gevşer, vazodilatasyon, vasküler permeabilitede artış, bronkospazm, mukus salgısında artış, intestinal motilitede artış, uterusu spazm, taşikardi, koroner vazospazm gelişir. H3 uyarılması sempatik sinirlerin presinaptik terminallerinin uyarılması ile noradrenalin salınımı inhibe olur. H4 reseptörlerinin kemotaksis ve mast hücrelerinden sitokin salınımını uyarmada rolü olduğu gösterilmiştir. Lökotrienler ve PAF bronkokonstriksiyonu ve vasküler permeabiliteyi artırır.

## KLİNİK

Anafilaksi semptom ve bulguları genellikle antijene parenteral yoldan maruziyet ile 5-30 dakikada, oral yoldan maruziyet ile ilk 2 saatte gelişir. Unifazik klinik olarak adlandırılan bu durumda klinik genellikle tedavi sonrası veya spontan 1-2 saat içerisinde düzelir. Bazı olgularda atak tamamen düzeldikten 2-24 saat sonra yeni bir atak gelişebilir.

Tablo 1. Anafilaksiye sıklıkla yol açan etkenler

Besinler ve katkı maddeleri	İlaçlar/tarımsal ajanlar	Böcek ısırılmaları	Diğer
Süt Yumurta Kabuklu deniz ürünleri Soya fasülyesi Fındık, yer fıstığı Buğday Tohumlar Katkı maddeleri	Antibiyotikler (beta-laktam antibiyotikler, penisilinler, vankomisin, vs.) Asetil salisilik asit Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar Aşılar Kontrast maddeler Antivenomlar Kan ürünleri	Arı Akrep Örümcek Böcek	Lateks



Atak daha şiddetli olabilir. Bu durum bifazik anafilaksi olarak adlandırılır. Adrenalin verilmesinde gecikme, yetersiz adrenalin veya glukokortikoid verilmesi bifazik reaksiyon riskini artırabilir. Uzamış reaksiyon ise şiddetli, 24-32 saat süren reaksiyonu tanımlar, tedaviye rağmen uzamış şok ve respiratuvar distres gelişebilir. Anafilakside en sık rastlanan bulgular erişkinlerde ürtiker ve anjiyoödem iken çocuklarda respiratuvar bulgulardır. Çocuklarda kardiyovasküler semptomlar erişkinlere göre daha az saptanır. Anafilakside sık görülen bulgular Tablo 2'de sıralanmıştır. Anafilaksi tanı kriterleri Tablo 3'te sıralanmıştır.

## RADYOLOJİ

Anafilaksinın spesifik radyolojik bulgusu yoktur.

## LABORATUVAR BULGULARI

Anafilakside plazma histamin düzeyinde ve serum triptaz düzeyinde artış gözlenir. Plazma histamin düzeyi 5-10 dakikada artmaya başlar, 30-60 dakika yüksek kalır. Serum triptaz düzeyi

**Tablo 2. Anafilakside sık görülen bulgular**

Deri ve mukoza ile ilişkili bulgular (%80-90): Kızarıklık, kaşıntı, ürtiker, anjiyoödem, konjonktival eritem, göz yaşarması, dudak, dil, damak ve uvulada kaşıntı ve şişlik
Solunum sistemi ile ilişkili bulgular (%70): Burunda kaşıntı, tıkanıklık, akıntı, hırıltı, seste kabalaşma, kuru sert öksürük, stridor, nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi, hışıltı/bronkospazm, siyanoz, solunum arresti
Gastrointestinal sistem ile ilişkili bulgular (%30-45): Bulantı, kusma, kramp tarzı karın ağrısı, ishal
Kardiyovasküler sistem ile ilişkili bulgular (%10-45): Göğüs ağrısı, çarpıntı, taşikardi, bradikardi, disritmi, hipotansiyon, şok, kardiyak arrest
Santral sinir sistemi ile ilişkili bulgular (%10-15): Ölüm hissi, huzursuzluk, baş ağrısı, baş dönmesi, konfüzyon, bebek ve çocuklarda ani davranış değişiklikleri
Diğer: Ağızda metalik tat, uterus kasılmaları (postpubertal)

ise 30-60 dakikada pik yapar ve 5 saat kadar yüksek kalır. Ancak her ikisi de anafilaksi için non-spesifiktir, normal kan düzeyleri anafilaksi tanısını dışlamaz. Ölümler genellikle neden olan ajanla temastan hemen sonra olmaktadır bu nedenle laboratuvar sonuçlarını beklemek tanı için çok geçtir. Acilen karar verilip tedaviye başlanmalıdır.

## AYIRICI TANI

Anafilaksi kliniği ile başvuran hastada ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklar Tablo 4'te belirtilmiştir.

## TEDAVİ VE PROGNOZ

Anafilaksinın hızla tanınması ve erken müdahale edilmesi hayat kurtarıcıdır. Öncelikle tetikleyici faktörler ortamdaki uzaklaştırılmalı, hastanın vital bulguları değerlendirilip, hava yolu açık tutularak solunumu ve dolaşımı sağlanmalıdır. Hasta, bacaklar gövde hizasından yukarıda olacak şekilde sırtüstü

**Tablo 3. Anafilaksi tanı kriterleri**

1. Akut olarak ortaya çıkan deri, mukoza veya her ikisine ait tutulum belirtileri ve aşağıdakilerden en az biri
a. Solunumun bozulması (dispne, bronkospazm, stridor vs.) b. Kan basıncında azalma veya uç organ fonksiyon bozukluğu (senkop, inkontinans)
2. Hastanın olası bir antijen ile karşılaşmasından sonra hızla aşağıdakilerden iki veya daha fazlasının oluşması
a. Deri, mukoza veya ikisine ait tutulum belirtileri (ürtiker, kaşıntı, dil/uvula şişliği) b. Solunumun bozulması c. Kan basıncında azalma veya uç organ fonksiyon bozukluğu d. İnatçı gastrointestinal belirtiler (kramp abdominal ağrı, kusma)
3. Hasta için bilinen bir allerjen ile karşılaştıktan sonra kan basıncının düşmesi
a. Bebek ve çocuklarda: Yaşa uygun sistolik kan basıncı düşüklüğü $>/>30$ düşme b. Erişkinlerde: Kan basıncının $<90$ mmHg veya bazal değerinden $>30$ düşme

**Tablo 4. Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklar**

<b>Cilt ve Mukoza ile ilişkili hastalıklar</b> Kronik ürtiker, anjiyoödem Oral alerji sendromu Ürtikerya pigmentoza/mastositoz	<b>Nöropsikiyatrik hastalıklar</b> Anksiyete, panik atak Serebrovasküler olaylar, epilepsi Hiperventilasyon sendromu
<b>Solunum sistemi hastalıkları</b> Akut astım atağı, krup, bronşiolit Trakeal veya bronşiyal obstrüksiyon Akut laringotrakeit	<b>Gastrointestinal sistem hastalıkları</b> Pilor stenozu, malrotasyon İnvajinasyon
<b>Kardiyovasküler hastalıklar</b> Vazovagal senkop Pulmoner emboli Miyokard infarktüsü Kardiyak aritmiler	<b>Endokrinolojik hastalıklar</b> Hipoglisemi Feokromastoma Tirotoksik kriz Karsinoid sendrom
<b>Farmakolojik veya toksik reaksiyonlar</b> Etanol/opiat vs.	<b>Şok</b>

yatırılmalı, maske ile oksijen alması sağlanmalıdır. Bulantı, kusma varsa aspirasyonu önlemek için başı yana dönük, hasta gebe ise sol yana yatırılmalıdır ve acil tedavi olan adrenalin uygulanmalıdır. Adrenalin alfa-1 reseptörler üzerinde etki ederek periferik vazokonstriksiyona neden olur, hipotansiyon ve mukozal ödemi geri döndürür, beta-1 reseptör üzerinden kalp kasılma gücünü ve kalp hızını artırır, Beta-2 reseptör üzerinden bronkokonstriksiyonu azaltır, inflamatuvar mediyatör salınımını azaltır. Adrenalin uyluk ön yan tarafına (vastus lateralis kasi) intramusküler yol ile yetişkinde 0,2-0,5 mg, çocukta 0,01 mg/kg, maksimum 0,3 mg-(semptomlar devam ettiği sürece 5-10 dakika arayla) uygulanmalıdır. Adrenalin oto-enjektör kullanılacak ise 7,5-25 kg arası 0,15 mg/doz, 25 kg üzerinde çocuklarda 0,3 mg/doz uygulanmalıdır. Yineleyen dozlarda adrenalin uygulanan refrakter anafilaksi durumunda adrenalin infüzyonu başlanmalıdır. Anksiyete, huzursuzluk, baş ağrısı, baş dönmesi, çarpıntı, tremor, ventriküler aritmi, angina, miyokard infarktüsü, pulmoner ödem, hızlı kan basıncı artışı, intrakraniyal hemoraji adrenalinin olası yan etkileridir. Kalp damar hastalığı, aort anevrizması, kontrol altına alınamamış hipertansiyon ve hipertiroidi, yakın zamanda intrakraniyal cerrahi ve monoamin oksidaz inhibitörü, trisiklik antidepresan, uyarıcı ilaç kullanımında adrenalin kullanılırken dikkat edilmelidir. İntravenöz adrenalin verilecek hasta mutlaka EKG monitorizasyonu ile izlenmeli, kan basıncı ve pulse oksimetri ile oksijen satürasyonu izlenmelidir. Subkütan veya inhale adrenalin anafilaksi tedavisinde önerilmemektedir, yalnızca larengeal ödeme bağlı stridor gelişen hastalarda intramusküler adrenaline ek olarak nebulize adrenalin (2-5 mL, 1 mg/mL) kullanılabilir. Kardiyovasküler instabilitesi olan hastalarda adrenalin ile efektif damar içi volüm sağlanamaz ise intravenöz sıvı desteği başlanmalıdır, sıvı tedavisinde kristaloitler tercih edilmelidir. İn hale kısa etkili beta-2 agonist tedavisi, bronkokonstriktif semptomları olan hastalarda ek olarak uygulanmalıdır. Glukokortikoidler anafilaksi tedavisinde uzamış anafilaksi semptomlarında sıklıkla kullanılan ilaçlardır. Hidrokortizon (10-100 mg) veya metilprednisolon (1 mg/kg, maksimum 50 mg) tercih edilecek steroidlerdir, ancak etkileri geç başladığı için (4-6 saat) anafilaksinin akut tedavisinde etkinlikleri azdır. Adrenalin tedavisine yanıt vermeyen, özellikle beta-bloker ilaç kullanan hastalarda ise parenteral glukagon tedavisi fayda sağlamaktadır. Sistemik antihistaminlerin

anafilaksi tedavisinde sadece kutanöz semptomları azaltmak amacı ile kullanılması önerilmektedir. Yalnızca sistemik H1 antihistamin kullanımına göre kombine H1 ve H2 antihistamin kullanımı ek yarar sağlayabilmektedir. H1 antihistamin tedavisi olarak klorfeniramin (2,5-5 mg) veya difenhidramin (1 mg/kg, maksimum 50 mg) kullanılabilir. H2 antihistamin olarak ranitidine (1 mg/kg, maksimum 50 mg) tercih edilebilir.

Adrenalinin hemen ve doğru şekilde verilmemesi, ilk ilaç olarak adrenalin yerine antihistamin veya kortikosteroid verilmesi, hastanın kısa sürede oturtulması veya ayağa kaldırılması/ yürütülmesi, en az 6-8 saat gözetim altında tutulmadan taburcu edilmesi tedavide sık yapılan hatalardır ve kaçınılması gereklidir. Bifazik reaksiyonlar akılda tutulmalı hastalar yakın gözlem altında takip edilmelidir. Taburculuk öncesi risk oluşturan durumlar değerlendirilmeli, hastalar üzerlerinde alerjileri olduğunu belirten bir kolye veya bilezik taşınmalıdır. Ailenin bütün bireyleri durumdan haberdar edilmeli ve özellikle alerji yapacak maddelerden uzak durma ve anafilaksinin belirtileri konusunda eğitilmelidirler. Her türlü enjeksiyon çocukluk aşırıları dahil mutlaka bir sağlık kuruluşunda yapılmalı ve enjeksiyon sonrası sağlık kuruluşunda en az 15-20 dakika beklenmelidir. Hastaya ve bakım veren kişilere yazılı acil durum planı verilmeli, adrenalin oto-enjektör reçete edilip hangi durumlarda ve nasıl kullanılacağı anlatılmalı, olası tetikleyici faktörlerin saptanması ve önlemlerin sağlanması için aile alerji uzmanına yönlendirilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A, Brown SG, Camargo CA Jr, Cydulka R, Galli SJ, Gidudu J, Gruchalla RS, Harlor AD Jr, Hepner DL, Lewis LM, Lieberman PL, Metcalfe DD, O'Connor R, Muraro A, Rudman A, Schmitt C, Scherrer D, Simons FE, Thomas S, Wood JP, Decker WW. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:391-397.
2. Simons FE, Arduzzo LR, Bilò MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, Sanchez-Borges M, Senna GE, Sheikh A, Thong BY; World Allergy Organization. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: summary. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:587-93.e1-22.
3. Yu JE, Lin RY. The Epidemiology of Anaphylaxis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018;54:366.
4. Sipahi S, Tamay ZÜ. Anafilaksiye Yaklaşım-Derleme. *Çocuk Dergisi.* 2016;16:86-91.

# ÇOMAK PARMAK

Prof. Dr. Esmâ Güldal Altunoğlu<sup>1</sup>, Prof. Dr. Halit Çınarka<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

## GİRİŞ

Çomak parmak, ilk kez Hipokrat tarafından ampiyemli hastalarda tanımlanandđı için "Hipokrat parmağı" olarak da adlandırılır. İngilizce literatürde "clubbing" olarak bilinir.

Çomak parmak; tırnak plağı ile parmak arasındaki loybond açısı olarak tanımlanan normalde 160 derece olan açının 180 dereceyi aşması ve distal falanks yumuşak dokusunun artarak fusiform bir şekil almasıdır.

Önce tırnak yatağı ve kökünde ödem başlar, daha sonra tırnak saat camı görünümünü alır boyuna ve yatay olarak genişler. Tırnak etrafındaki yumuşak doku giderek artar sonunda parmak yuvarlaklaşıp çomak şeklini alır (Resim 1).



Resim 1.

## EPİDEMİYOLOJİ

Çomak parmak, Hipokrat zamanından günümüze kadar gelen özellikle pulmoner, kardiyak ve diğer sistemlerin hastalıklarında da görülen periferik bir bulgudur. Çomaklaşma çoğu kez çok yavaş (aylar, yıllar) gelişir ve ağrısızdır. Hasta parmaklarındaki değişikliğin çok kez farkında değildir. Bronş kanserinde oluşan çomaklaşma hızla gelişir, ağrılıdır ve hasta parmaklarındaki değişikliğin farkındadır.

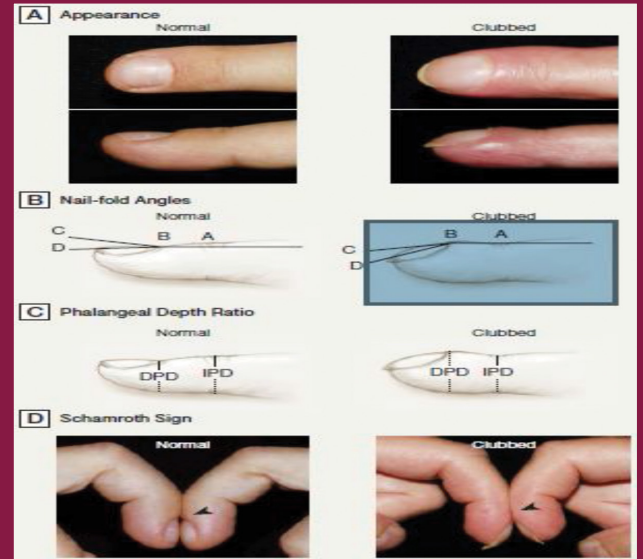
## PATOGENEZ

- Arteriyel hipoksi ve belirgin polisitemi sonucu parmak uçlarındaki kapiler yatağın ve arteriovenöz bileşimlerin genişlemesi, anevrizmatik dilatasyonlar,
- Trombosit aktivasyonu,
- Vasküler endotelial büyüme faktörü, platelet derived büyüme faktörü, büyüme hormonu gibi proteinlerin salınımının artması ve anjiyogenezin stimülasyonu sonucu meydana gelir,
- Artmış kan akımı konnektif dokuda artmaya neden olur.

## TANI

Dikkatli bir fizik muayene tanıda önemlidir. Normal fizik muayenede ellerin inspeksiyonu ile tanı alırlar.

Tam gelişmemiş çomak parmakta aşığıdaki muayene metodları ve nadiren yüksek rezolüsyonlu ultrason kullanılabilir (Resim 2).



Resim 2.

- Tırnak kökündeki ödemin saptanması: Bu ödem hastanın tırnak köküne parmak ucu ile bastırıldığında bir fluktuasyonun (dalgalanma hissi) saptanması ya da tırnak kökünde bir şişliğin palpe edilmesi ile gösterilebilir.

- Schamroth işareti: Karşı karşıya getirilen işaret parmakları arasındaki eşkenar dörtgen şeklindeki açıklığın kaybolmasıdır.

- Lovibond açısının büyümesi: Tırnakla yumuşak doku arasında normalde 180 dereceden (160) küçük olan açının 180 dereceden daha büyük olmalıdır.

- Distal farengeal mesafenin artması: Distal farengeal mesafenin inter farengeal mesafeden daha fazla olmasıdır. Bu bulgu çomak parmağın en pratik ve objektif bulgusu olarak kabul edilir.

## KLİNİK

Çomak parmak başlangıçta sıklıkla baş parmak ve işaret parmağından başlar. Daha sonra diğer parmaklarda da çomaklaşma olur, genelde bilateraldir.

Tırnak yatağı hafif siyanozedir. Hasta parmaklarında sıcaklık duyabilir. Terleme ve yanma duygusu da olabilir. Hızla gelişen çomak parmaklarda parmak uçlarında ağrı da olabilir.

### Bilateral Çomak Parmak

- Genelde ve sıklıkla edinseldir diğer hastalıklarla birlikte görülür.

- Herediter olabilir.

Ayrıca çomak parmak lokalizasyonlarına göre tek ya da iki taraflı olarak da sınıflandırılabilir.

Bilateral edinsel çomak parmağın görüldüğü durumlar:

### Pulmoner Hastalıklar

Çomak parmak sıklıkla pulmoner hastalıklarla birlikte görülür. Bunlar:

**a)** Primer akciğer tümörleri (küçük hücre dışı), lenfomalar, plevral mezotelyoma, sekonder akciğer tümörleridir. Bu grup hastalarda sıklıkla nefes darlığı, öksürük, hemoptizi, göğüs ağrısı ve genel düşüklük yakınmaları vardır. Fizik muayenede pulmoner ve sistemik bulgularla birlikte çomak parmak da görülebilir. Akciğer ve plevra tümörlerinde çomak parmak sıklıkla hipertrofik osteoartropati ile birlikte görülür. Çomak parmağın görülmesi hastalığın ilerlediğinin bir bulgusudur.

**b)** İnterstisyel pulmoner fibrosis: Nefes dalığı, öksürük, hırıltılı solunum, siyanoz yakınması olan hastalardır. Bu hastalarda akciğer bulguları ile birlikte özellikle ilerlemiş olgularda çomak parmak da görülebilir.

**c)** Akciğer tüberkülozu: Halsizlik, zayıflama, ateş, gece terlemesi, kanlı balgam gibi yakınmaları vardır. Bulgular çok farklı olabilir. İlerlemiş olgularda akciğer bulguları ile birlikte çomak parmak da görülebilir.

**d)** Kistik fibrozis: Otozomal resesif bir hastalıktır. Nefes darlığı, kronik öksürük, balgam ve sık tekrarlayan pnömoni yakınmaları vardır. Periferik bulgularında hafif bir siyanoz ve çomak parmak görülür.

### Kardiyovasküler Hastalıklar

**a)** Doğumsal konjenital siyanotik kalp hastalıkları: Fallot tetroljisi, sağdan sola şantlı hastalar. Siyanoz, polisitemi, çomak parmaktan oluşan triad görülür. Erken çocukluk döneminde semptomatiktirler ve tanı alırlar.

**b)** Subakut bakteriyel endokardit: Ateş, nefes darlığı, genel düşüklük hali, akut kapak regürjasyonu, immün kompleks birikimi ve septik vaskülitte bağlı bulgularla ortaya çıkar. Klinik tablo tutulan kapaklara ve mikroorganizmanın virülansına bağlıdır. Olguların %20-25'inde periferik bulgular bulunur. Janeway lezyonları, osler nodülleri, çomak parmak ve retinada roth lezyonları gibi.

### Karaciğer Hastalıkları

Siroz, primer bilier siroz: Sirozun kliniği hastalığın bulunduğu evreye göre çok değişkenlik gösterir. Sirozun doğal seyri hastalığın asemptomatik olduğu kompanse dönemle başlar ve hastalığın ilerlemesiyle portal hipertansiyon ve/veya karaciger yetmezliğinin gelişmesi ile dekompanse dönemle devam eder. Bu dönemde hastalarda varisler, ikter, asit ve hepatik ensefalopati görülebilir. Fizik muayenede hepatosellüler yetmezliğe bağlı periferik bulgular: Kaslarda atrofi, erkeklerde jinekomasti, testiküler atrofi, kılıklarda dökülme, ellerde palmar eritem, dupuytren kontraktürü, beyaz tırnak, çomak parmak, spider anjiyoma ve portal hipertnsiyon geliştiğinde de asit, splenomegali ve karın duvarında kollateraller görülür.

Çomak parmak insan immün yetmezlik virüsü, kronik paraziter enfeksiyonlar (Trichuris trichiura ve schistosomal colonic polyposis) da görülebilir.

### Gastrointestinal Hastalıklar

**a)** İnflamatuvar bağırsak hastalıkları: Cronh hastalığında klinik tablo hastalığın şiddeti ile ilişkilidir. Hastalarda halsizlik, yorgunluk, kilo kaybı gibi kronik hastalık bulguları vardır. Hastalık gastrointestinal sistemin bütün segmentlerini tutabilir ve lokalizasyonuna göre klinik tablo değişir. En sıklıkla görüldüğü yerlerden biri olan ileoçekal tutulumda ateş, karın ağrısı, ishal ön planda iken kolonik tutulumda kanlı ishal daha sık görülür. Fizik muayenede hastaların %10-15'inde ekstraintestinal bulgular da görülür. Bağırsak dışı bulgular arasında çomak parmak da görülebilir.

**b)** Kolon kanserleri: Klinik tablo kanserin görünüm yerine göre değişkenlik gösterir. Sağ kolon tümörlerinde anemi, sol kolonda ise obstrüksiyon bulguları ön plandadır. Kolon tümörlerinde yerleşim yerine bakılmaksızın en önemli bulgu bağırsak alışkanlığındaki değişikliklerdir. Karın ağrısı, bağırsak



alışkanlığında değişiklikler, anemi başlangıç bulgularıdır. Ayrıca tenesm, hematokezya, rektal ağrı ve kilo kaybı da sık görülen bulgulardandır. Olguların %10'unda bağırsak dışı bulgular da görülebilir. Bu bulgulardan biri de çomak parmaktır.

### Hereditör Çomak Parmak

Nadir bir genetik hastalıktır. Otozomal resesif geçiş gösterir. 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase enziminin mutasyonu vardır. Homozigot formunda prostaglandin E2 seviyeleri artmıştır başlıca çomaklaşma görülür. Heterozigot formu perior ve deri bulguları (deri, yüzde-kafada sertleşme, yüzde kaba bir görünüm, hyperhidrosis ve sebore) ile birlikte görülür.

Çomak parmak bazen sağlıklı çocuklarda da görülebilir.

Tek taraflı çomak parmak görülen durumlar:

Vasküler lezyonlarda sıklıkla (peripheral şantlar, arteriovenöz şantlar, anevrizmalar) görülür.

Pankreas tümörü ve lenfanjitiste de görülebilir.

### Radyoloji

Çomak parmak fizik muayenede inspeksiyonla tanı alır. Çomak parmağı göstermek için genelde radyolojik incelemeye gerek yoktur. Şüpheli durumlarda nadiren çomaklaşmayı göstermek için yüksek rezolüsyonlu ultrason kullanılabilir.

Çomak parmak genelde çoğunlukla edinseldir ve sistem hastalıkları ile birlikte görülür. Bu sistemik hastalıkların tanı ve takibinde görüntüleme gerekir (pulmoner hastalıklarda: akciğer grafisi, bilgisayarlı tomografi (BT), HRCT, pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi; kardiyovasküler hastalıklarda: ekokardiyografi, akciğer grafisi; gastrointestinal hastalıklarda: endoskopi, BT, manyetik rezonans, MRCT).

### LABORATUVAR BULGULARI

Çomak parmak bir fizik muayene bulgusudur. Çomak parmak genelde edinseldir ve birçok sistemik hastalıklarla birlikte bulunur. Bu hastalıklar için laboratuvar tetkikleri gerekir.

Pulmoner hastalıklar: Kan sayımı, biokimya tetkikleri, balgam mikroskopi-kültür tetkikleri, ARB, sitoloji, BAL.

Kardiyovasküler hastalıklar: Kan sayımı, biyokimya tetkikleri.

Gastrointestinal system: Kan sayımı, biyokimya tetkikleri inflamatuvar belirteçler, ANKA, gaita mikroskopi-kültür, gaitada kan, gaitada serolojik tetkikler.

### AYIRICI TANI

Çomak parmak fizik muayenede bir inspeksiyon bulgusudur. Genelde-sıklıkla sistem hastalıkları ile birlikte bulunur (yukarıda belirtilen). Bu hastalıklar özgü klinik bulgularla ayrılırlar.

Tırnak patoloji ile psoriatik tırnak: Tırnak donuk ve kırılmalıdır, tırnak yatağında oval somon rengi lekeler görülür. Tırnaktan ayrıca onikoliz, subungual hiperkeratoz, splinter hemorajiler görülür. Çomak parmakta ise tırnaktan patoloji yoktur, tırnak boyuna ve enine büyümüştür.

### TEDAVİ VE PROGNOZ

Çomak parmak değişik birçok grup hastalıkla birlikte bulunmaktadır. Bulunduğu duruma göre farklı üniteler tarafından tedavi ve takip edilmesi gerekir. Birlikte bulunduğu hastalıkların tedavisi çoğu kez çomak parmakta da regresyon ve düzelmeyi sağlar.

### KAYNAKLAR

1. John D Rutherford. Digital Clubbing. Circulation. 2013;127:1997-1999.
2. Roy HS, Wong Z, Ron H, Song W, Zeng Y. Diagnosis of Digital Clubbing by High Frequency Ultrasound Imaging. Int J Dermatol. 2013;52:1-5.
3. Uptodate: Overview of Nail Disorders.
4. İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları Kitabı. Ankara, 2012.

# DEHİDRATASYON

Prof. Dr. Hayriye Esra Ataoğlu, Prof. Dr. Süleyman Ahabab

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

## GİRİŞ VE TANIM

Dehidratasyon, vücudumuz aldığımızdan daha fazla sıvı kaybettiğinde meydana gelen sıvı dengesi bozukluğudur. Birçok hastalık varlığında gelişen negatif sıvı dengesi durumu tanımlar. Diyare en yaygın etiyolojik nedendir. Dünya çapında, diyareye bağlı dehidratasyon, bebek ve çocuk ölümlerinin önde gelen nedenidir. Özellikle dehidratasyon küçük çocuklar ve yaşlı yetişkinler için tehlikelidir. Vücut sıvıları su ve suda çözülmüş maddeleri içerir. Yaşamın devam edebilmesi için beden sıvılarının bileşim, miktar ve dağılımının korunması önemlidir. Dokuların gereksinimlerinin karşılanması ve dokularda biriken atık maddelerin uzaklaştırılması için dolaşım sistemi işlevlerinin normal olması gerekir. Çeşitli klinik bozukluklarda ekstrasellüler sıvı volümünün azalmasıyla birlikte doku perfüzyonu bozulabilir. Dehidratasyon durumunda normovoleminin sağlanması için erken teşhis ve müdahale hayat kurtarıcı olabilir.

## ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Çeşitli klinik bozukluklarda ekstrasellüler sıvı volümünün azalmasıyla birlikte doku perfüzyonu bozulabilir. Dolaşım sisteminin fonksiyonlarını yerine getirebilmesi için intravasküler sıvının (plazma) belirli bir hacme (efektif dolaşım hacmi) ve basınca sahip olması gerekir. Efektif dolaşım hacminin azalmasına hipovolemi denir. Yetişkin bir insanın vücut ağırlığının %60-70'i (3/2'si) sudur. Bu oran yaşa, cinsiyete, kiloya bağlı olarak farklılık gösterir. Su, erkeklerde vücut ağırlığının %50-65, kadınlarda ise %45-55 kadarını oluşturur. Bu oran, yenidoğanlarda daha yüksek (%75), yaşlılarda ise daha düşüktür (%45) (1,2).

**Hücre içi (intraselüler) sıvılar:** Toplam vücut sıvısının 2/3'sini hücre içi (intraselüler) sıvılar oluşturur. İntraselüler sıvıların en önemli elektrolitleri; potasyum (K), magnezyum (Mg), fosfat (P), sülfat ve bikarbonattır ( $\text{HCO}_3^-$ ). Az miktarda da sodyum (Na) ve klor (Cl) bulunur. Hücre içi sıvılarda hücre dışı sıvılara göre çok daha fazla miktarda protein bulunur.

**Hücre dışı (ekstraselüler) sıvılar:** Toplam vücut sıvısının 1/3'ünü hücre dışı (ekstraselüler) sıvılar oluşturur. Hücre dışı sıvılar sürekli hareket halindedir. Ekstraselüler sıvıların en önemli elektrolitleri; sodyum (Na), klor (Cl) ve  $\text{HCO}_3^-$ 'tür. Ekstraselüler sıvılar; damar içi sıvılar, hücreler arası ve boşluk sıvıları olmak

üzere üç bölümde incelenir. Görevi, organizmadaki besin maddelerini elektrolitler (sodyum, klor, bikarbonat vb.) oksijen ve metabolik atık gibi çeşitli maddeleri taşıyan bir sistem olarak görev yapmasının yanında hücrenin gerekli madde alışverişini yapabilmesi için sıvı ortamı sağlar.

**Damar içi (plazma) sıvısı:** Damarlar içinde dolaşan kanın sıvı kısmıdır. Plazma sıvısı içinde organik ve inorganik maddeler ile kan hücreleri bulunur.

**Hücreler arası (interstisyel) sıvıları:** Dokuları oluşturan hücrelerin dışında ve arasında dolaşan sıvıdır. Hücreler ve kılcal damarlar arasındaki madde alışverişi bu sıvıda yapılır. Bu sıvı lenf damarlarına girince lenf sıvısı adını alır.

**Boşluklardaki sıvılar (transsellüler sıvı):** Bazı organların ve anatomik boşlukların yapılarına ve görevlerine göre özelleşmiş, bir epitel zar ile ayrılmış olarak bulunan sıvılardır. Buldukları boşluğa göre adlandırılırlar. Beyin omurilik sıvısı, eklem sıvısı (sinovia), göz içi sıvısı, gözyaşı, plevra, perikart ve periton yaprakları arasındaki sıvılar, tükürük, mide, safra, pankreas ve ince bağırsak sıvıları vb.

**Vücut sıvıları:** Yetişkin bir insanın günlük su ihtiyacı 2500- 2600 mL kadardır. Suyun vücuda alınımı ve atılımı bir denge içinde oluşur. Vücutta normal sıvı hacminin korunması için günlük sıvı alımının günlük sıvı kaybına eşit olması gerekir.

### Vücut Sıvılarının Düzenlenmesi

**Vücudun su kazanımı:** Vücuda besinlerle (1000 mL) ve içeceklerle (1200 mL) ağız yoluyla dışarıdan su alımına ekzojen su kazanımı denir. Bir de vücudumuzda hücre metabolizması esnasında meydana gelen kimyasal reaksiyonlar sonucu oksidasyon ürünü olarak 300 mL kadar su açığa çıkar. Vücutta bu şekilde su açığa çıkmasına da endojen su kazanımı denir.

**Vücuttan su kaybı:** Vücuda alınan su, idrarla böbreklerden (1500 mL), solunum havasıyla akciğerlerden (500 mL), terleme yolu ile deriden (500 mL) ve gaitayla bağırsaklardan (100 mL) vücut dışına atılır. Dehidratasyonda organizmadan doku kaybı olmaksızın sıvı ve elektrolit kaybı mevcuttur. Vücutta negatif sıvı-elektrolit dengesi gelişir. Şiddetine göre doku ve organ perfüzyonunu bozulur.

**Patogenez:** Dehidratasyona neden olan negatif sıvı dengesi; azalmış alımdan, artan kayıptan [böbrek, gastrointestinal (GİS) veya hissedilmeyen kayıplar] veya 3. boşluğa sıvı kaymasından (asitler, efüzyonlar ve yanıklar ve sepsis) kaynaklanır. Toplam

vücut suyundaki azalma, hem hücre içi hem de hücre dışı sıvı hacimlerinde azalmaya neden olur.

### Dehidratasyon Tipleri

Fizyopatolojik açıdan üç ana başlık altında toplamak mümkündür:

**1. Hipovolemik dehidratasyon:** Dehidratasyonların en sık bu mekanizma ile oluşur. Burada efektif dolaşım hacmi ile birlikte total vücut sıvısı da azalmıştır. Sıvı alımı az (susuz kalma, anoreksi, hipotalamik hipodipsi). Sıvı kaybının artması; hissedilmeyen kayıplar (terleme, sıcak çarpması), osmotik diürez (diabetes mellitus, tedavide mannitol üre kullanma), ozmotik olmayan diürez (diabetes insipidus, hiperkalsemi, hipopotasemi, kronik böbrek hasarı, Batter, orak hücreli anemi), renal kayıplar (adrenal yetmezlik, diüretik, Na kaybettiren nefropati), GİS kayıpları (ishal, kusma, fistül, ileostomi), deriden kayıplar (yanıklar).

**2. Normovolemik dehidratasyon:** Effektiv dolaşım hacmi azalmasına rağmen total vücut sıvı miktarı normaldir. Paralitik ileus, kalp yetmezliği, nefrotik sendrom, siroz ve sepsis sayılabilir.

**3. Hipervolemik dehidratasyon:** Effektiv dolaşım hacmi azalmasına rağmen toplam vücut sıvı miktarı artmıştır. Özellikle normovolemik dehidratasyon kalp yetmezliği, nefrotik sendrom ve siroz klinik tablo ağırlaştığında gelişir.

Dehidratasyonun ikinci bir sınıflama şekli serum osmolaritesinde meydana gelen değişikliklere göre yapılır ve üç gruba ayrılır (serum osmolaritesi=2 x [Na] + [glikoz/18 + üre/2,8].

**a. İzosmolar (izotonik, izonatremik) dehidratasyon:** Dehidratasyon; en sık görülen dehidratasyon tipi izosmolarlardır (%70-80). Sıvı ve sodyum dengeli olarak kaybedilmiştir, serum Na<sup>+</sup> normaldir. Toplam vücut Na<sup>+</sup> azalmıştır. Ekstraselüler sıvı hacmi azalır. Osmolarite ve intraselüler sıvı hacmi değişmez. Kusma, diyare ve GİS fistül.

**b. Hiperosmolar (hipertonik, hipernatremik) dehidratasyon:** Serum osmolaritesini sağlayan başlıca maddeler sodyum, glikoz ve üre nitrojenidir. Hiperosmolar dehidratasyonlarda sıvı kayıpları daha fazladır. Hiperosmolar dehidratasyon sıklığı %10-20. Sıvı kaybı elektrolit kaybından fazladır. Hücre düzeyinde dehidratasyon mevcuttur. Dehidratasyon derecesi genellikle öngörülenden fazladır. Deri kuru ve sıcak, mukozalar kuru, aşırı su isteği, merkezi sinir sistemi (MSS) belirtileri mevcuttur. Hipernatremi serum [Na<sup>+</sup>]>145 mEq/L'tir. Klinik belirtiler genelde [Na<sup>+</sup>]>160 mEq/L'tir. MSS belirtiler (konfüzyon, halüsinasyon, intrakraniyal kanama, koma), susama, akut kilo kaybı, deri turgoru azalması, mukozada kuruluk mevcuttur. Yetersiz su alımı olan; infantlar, ileri yaşlı bireyler, düşkün hastalar, yetersiz sıvı verilen hastalar (postoperatif), susama hissi kaybı olanlar (MSS hastalığı) ve çölde kalanlar bu hastalara örnektir. Aşırı su kaybı; GİS'den ishal gibi; böbreklerden normal böbrek varlığında santral diyabetes insipidus, diüretikler, ozmotik diürez ve postobstrüktif diürez hasta böbrekler için nefrojenik diyabetes insipidus, renal tübüler hastalık; deriden kayıp çok

sıcak ortam, yanık, akciğerlerden hiperventilasyon yoluyla ve ateş aşırı sıvı kaybına sebep olur.

**c. Hipoozmolar (hiponatremik) dehidratasyon:** Hipoozmolar durumda sodyum kaybı sıvı kaybından fazladır. Dehidratasyonların yaklaşık %5-10'u hiponatremiktir. Ekstraselüler sıvı hacim ve osmolaritesi düşer. Hiponatremi [Na<sup>+</sup>]<135 mEq/L'tir fakat genelde klinik belirtiler <120 mEq/L'te başlar. MSS belirtileri: Apati, konfüzyon, ajitasyon, kesiklik, baş ağrısı, kas krampları, anoreksiya, bulantı, konvülsiyon, koma. Hiponatremi: Aşırı diüretik kullanımı, mineralokortikoid eksikliği, tuz kaybettiren nefropati, böbrekle bikarbonat kaybı, serebral hastalık (serebral tuz kaybı), ishal, aşırı kusma, akut pankreatit ve yanık sonucu gelişebilir.

### KLİNİK

Yenidoğan ve süt çocuklarının vücut yüzeylerinin göreceli olarak fazlalığı, derilerinin inceliği, böbrek su tutma kapasitelerinin yeterince gelişmemesi ve enerji metabolizmalarının hızlı olması nedeni ile günlük su kayıpları yüksektir ve patolojik sıvı kaybı durumunda dehidratasyona eğilimleri daha fazladır. Yaş ile toplam vücut ağırlığı içindeki su oranı arasında ters ilişki mevcuttur. Yenidoğan döneminde vücut ağırlığının yaklaşık %75'i sudur. Üç yaş civarında bu oran %60'a iner ve orta yaşlara kadar bu oran korunur. Dehidratasyonun klinik belirtileri, en çok intravasküler hacim azalması ve gerçekleşen fizyolojik kompensasyonla yakından ilgilidir. Dehidratasyon ilerledikçe, sonuçta hipovolemik şok ortaya çıkar ve organ yetmezliği -ölümle sonuçlanabilir. Ozmaliteye bağlı olarak klinik özellikler ve ağırlığı değişir. Dehidratasyonun belirti ve semptomları da yaşa göre değişebilir. İnfantlar, daha fazla vücut su içeriği, renal immatürite ve kendi ihtiyaçlarını bağımsız olarak karşılayamama nedeniyle dehidratasyona daha duyarlıdır. Klinik ağırlığı infantlar, yaşlılar, ortaya çıkış hızı, ağır hipo/hipernatremi (<125, >150 mmol/L) belirler (1,2).

Genel olarak susama, halsizlik, huzursuzluk, deri turgor bozukluğu, mukozalarda kuruma, idrar miktarında azalma, vücut ağırlığında azalma, konfüzyon, konvülsiyonlar ve şok gelişebilir. Sıvı dengesinin değerlendirilmesi için öykü altında yatan hastalık, günlük vücut ağırlığı, alınan sıvı ve çıkarılan idrar miktarı, vital bulgular, deri turgoru muköz membranlar, el venlerinin dolgunluğu değerlendirilir. Dehidratasyonun belirti ve semptomları da yaşa göre değişebilir. Bebek veya küçük çocuk: Ağız-dil kuru, ağızken gözyaşı görülmeyebilir, idrar miktarında azalma var, gözlerde çökme, fontanelde çökme, halsizlik veya sinirlilik daha ön plandadır. Yetişkinlerde aşırı susama, daha az sık idrara çıkma, koyu renkli idrar, yorgunluk, baş dönmesi, konfüzyon gelişebilir. Dehidratasyon klinik tablosu vücut ağırlığında kayba göre değerlendirilir. Dehidratasyon derecesinin öngörülmesi dehidratasyon tedavisinin ilk basamağı olmalıdır. Yakın zamandaki kilosu kilo kaybını değerlendirmek



için önemlidir belirgin kilo kaybının tespiti, genel durumun iyi olmaması, kapiller geri doluş zamanı iki saniyeden uzun olması, mukozaların kuru olması, gözyaşının kuruması, göz kürelerinin çökmesi, bebekte fontanelerin çökmesi, taşikardi, sistolik kan basıncının düşmesi, solunum taşipne veya yüzeyleşmesi, deri turgorunun bozulması, idrar çıkışı azalması kötü prognozla ilişkilidir. Ön fontanel (bingıldak) bebek sakinken değerlendirilmelidir. Normalde düz ve 2-3 cm genişlikte, 3-4 cm uzunluktadır, 9-24 ayda (ortalama 1 yaş) kapanır. Üç aydan önce kapanması patolojiktir. Basık olması dehidratasyon göstergesi olabilir. Aileye bu konularda bilgi verilmelidir. Turgor: Deri elastisitesi. Kapiller dolaşım zamanı: Kapiller damarlara kan dolabilme yeteneğinin tespiti için tırnakların altındaki kapiller yatak bu test için güvenilir bölgedir. Kapiller dolum zamanı önemlidir. Tırnak dibine hafifçe basılıp çekildikten sonra tırnağın altındaki pembe renk 2 sn içinde geri dönmelidir (Tablo 1) (1,2).

**Erişkinde hafif dehidratasyon:** Susuzluk hissi, ağız kuruluğu, idrar miktarında azalma ve idrar renginin “koyu sarı” olması. Erişkinde orta dehidratasyon: Aşırı susuzluk hissi, ağızda kuruluk, gözyaşının azalması, idrar çıkışının azalması; 24 saatlik idrar miktarının yarıya düşmesi veya 24 saatte  $\leq 3$  kez idrara çıkma, idrarın kahverengi-amber renkte olması, uzanınca geçen baş dönmesi, gerginlik, huzursuzluk, el ve ayakta soğukluk, taşikardi olabilir. Erişkinde ağır dehidratasyon, davranış bozukluğu, ağır anksiyete, uzanınca geçmeyen baş dönmesi, ayakta duramama, yürüyememe, solunumun hızlanması veya klinik ağırlaştığında solunumda yüzeyleşme, nabız zayıf-hızlı, derinin soğuk ve ıslak veya kuru ve sıcak olması, idrarın azalması veya kesilmesi ve şuur kaybı gözükebilir. Erişkinlerde dehidratasyonun basit tanımı; günlük aktivite bozulmuyorsa hafif dehidratasyon, günlük aktivitede zorlanılıyorsa orta dehidratasyon ve günlük aktivite yapılamıyorsa ağır dehidratasyon olarak değerlendirilir (1,2).

## LABORATUVAR BULGULARI

Etiyoloji açıksa ve hafif-orta derecede dehidratasyon mevcutsa laboratuvar verilerine genellikle gerek yoktur. Şiddetli dehidratasyon için aşağıdaki laboratuvar çalışmaları önerilir: Serum sodyum tayin edilmelidir çünkü hiponatremi ( $<130$  mEq/L) ve hipernatremi ( $>150$  mEq/L) spesifik tedavi rejimleri için gerekmektedir. Potasyum yüksek (örneğin; böbrek yetmezliği, belirgin asidoz) veya düşük (örneğin; pilorik stenoz, alkaloz) olabilir. Klorür pilorik stenozda (örneğin; hipokloremik, hipokalemik veya metabolik alkaloz) veya tüberküloz menenjitte düşük olabilir. Dehidratasyonda zayıf doku perfüzyonu, laktik asit üretimine neden olur. Laktik asit seviyeleri yükseldikçe bikarbonat düşer. Diyabetik ketoasidozda (DKA) ketoasitler artabilir. İshalli hastada bikarbonat kaybı nedeniyle bikarbonat seviyeleri de düşebilir. Düşük alım veya düşük emilim nedeniyle glikoz tehlikeli derecede düşük veya DKA'da aşırı yüksek olabilir. BUN ve kreatinin seviyeleri renal hipoperfüzyon nedeniyle yüksek olabilir ve klinik ağırlığı değerlendirmede önemlidir prerenal böbrek hasarı olarak isimlendirilir. Dehidratasyonun derecesine göre idrar özgül ağırlığı yükselir. Fakat diabetes insipiduslu hastalarda idrarın düşük özgül ağırlık ile seyrettiği durumlarda dehidratasyon gelişebilir. İdrar tahlilinde DKA bulguları (örneğin; ketonlar, glikoz) tespit edilir.

## PROGNOZ

Özellikle çocuklarda derhal tanı konması ve etkili bir şekilde tedavi edilirse prognoz mükemmeldir. Bununla birlikte, şiddetli dehidratasyon ve hipovolemik şoku olan çocuk, tedavi geciktirilirse önemli morbidite ve mortalite riskine sahiptir. Aynı şekilde başkalarının bakımına ihtiyaç gösteren kırılğan ve

**Tablo. 1 Çocuklarda dehidratasyon derecesinin değerlendirilmesi**

	Hafif	Orta	Ağır
<b>Ağırlık kaybı</b>	%2,5-5 25-50 mL/kg	%5-10 50-100 mL/kg	>%10 >100 mL
<b>Genel görünüm</b>	Turgor N	Turgoru boz	Turgoru çok boz
<b>GD-süt çocuğu</b>	İyi, bilinç açık	Bilinç açık, letarjik	Bilinç kapalı
<b>Büyük çocuk</b>	Susuz	Huzursuz, susuz	Deri soğuk-terli, hipotonik
<b>Nabız</b>	N	Hızlı	Hızlı-zayıf
<b>Solunum</b>	N	Hızlı	Hızlı-derin
<b>Fontanel-SÇ</b>	N	Çökük	Çok çökük
<b>Sistolik KB</b>	N	N	Düşük
<b>Turgor</b>	N	Hafif azalmış	Düzelmez/çok yavaş
<b>Göz yaşı Mukoza</b>	N Nemli	Azalmış Kuru	Yok Çok kuru
<b>İdrar</b>	N	Azalmış	Çok az
<b>KDZ</b>	N	2 saniye	>3 saniye

yaşlı hastalarda dehidratasyona duyarlıdır, ivedilikle müdahale gerekir.

**Mortalite:** Mortalite ve morbidite genellikle dehidratasyonun şiddetine ve oral veya intravenöz (IV) rehidratasyonun hızlı müdehalesine bağlıdır. Komplikasyonlar arasında şok, venöz sinüs trombozu, konvülsiyon ve böbrek yetmezliği yer alır.

**Dehidratasyon tedavisi:** Dehidratasyonun değerlendirilmesi: Kilo kaybı var mı? Öyküde önceki ağırlığı, dehidratasyon derecesi (dehidratasyonun derecesi  $\% = \frac{\text{önceki ağırlığı} - \text{güncel ağırlık}}{\text{önceki ağırlığı}} \times 100$ ), fizik muayene, plazma osmolaritesi, serum  $\text{Na}^+$  düzeyi, asid-baz düzensizliği (kan pH,  $\text{pCO}_2$ , bikarbonat düzeyi), potasyum düzeyi, renal işlevler değerlendirmek için [üre, kan üre azotu (BUN), kreatinin] ve tam idrar tahlili (glikoz-keton), idrar dansite-osmolaritesi (özellikle ayırıcı tanıda) değerlendirilmelidir. Dehidratasyon tedavisinin ilk basamağı sıvı kaybı miktarını tayin etmektir. Dehidratasyonun ağırlık derecesi saptanmalı: Hafif, orta, ağır. Vücut ağırlığının kaybı  $<3\%$ -5 olduğunda hafif,  $6\%$ -9 olduğunda orta,  $>10\%$  kayıp olduğunda klinik ağır olarak değerlendirilir. Dehidratasyonun tipi belirlenmeli: İzotonik, hipotonik, hipertonic. Dehidratasyonun süresi belirlenmeli çünkü üç günde az ise  $75\%$ -100 hücre dışı sıvı +  $0\%$ -25 hücre içi sıvı, 3-7 gün arası  $60\%$ -75 hücre dışı sıvı +  $25\%$ -40 hücre içi sıvı ve yedi günden fazla ise  $50\%$  hücre dışı sıvı +  $50\%$  hücre içi sıvı kaybı gelişir. Hafif ve orta dehidratasyon: Oral sıvılarla tedavi edilir. Ağır dehidratasyon: Acil bir durumdur, hastaneye yatırılır, intravenöz, intraosseöz (özellikle infantlarda) veya nazogastrik ile sıvı verilir.

**Oral rehidratasyon sıvı (ORS) tedavisinin ilkeleri:** Dehidrate olmamış çocuğa gerekmez, hafif, orta ve zorunlu kalındığında ağır derecede dehidrate çocuğun tedavisinde, hastane şartlarında (veya sağlık ocağı), çok zorunlu olmadıkça evde kullanılmamalı ve yanıt alınmazsa IV tedavisine geçilmeli (3).

#### ORS tedavisinin IV tedaviye üstünlüğü var mıdır?

Elektrolit absorpsiyonu yavaş ve dengeli olur, ORS maliyeti uygun, IV tedavi komplikasyonları yok, elektrolit düzeylerinin

ölçülemediği durumlarda kullanılabilir. Çocuk susuzluk derecesine göre ihtiyacını kendi belirler. Personel ihtiyacı azalır (3).

**Parenteral sıvı tedavisinin endikasyonları:** IV sıvı ağır dehidratasyonda, periferik dolaşımı bozuk-şokta olanlar, yaşı  $<6$  aylık olanlar, prematüre olanlar, kronik hastalığı olanlar, bilinç kaybı olanlar, idrar çıkışı iyi olmayanlar, oral sıvı alımı yeterli olmayanlar, dışkı miktarı  $10 \text{ mL/kg/saat}$ , inatçı kusma, ileus şüphesi olanlar, sıvı alımına rağmen kilosu artmayan veya kilo kaybedenler ve monosakkarid intoleransı tercih edilir.

## SONUÇ

Dehidratasyon negatif sıvı dengesi, fiziksel ve bilişsel performansı azaltan, ağır olduğunda ölüme yol açabilen ciddi bir klinik durumdur.

- Çocuklar, ileri yaşlı bireyler, mental hastalığı olan ve yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalar dehidratasyon ve olası kötü sonuçları açısından yüksek risk taşırlar.

- Klinik belirti ve bulguların erken fark edilerek, sıvı/elektrolitlerin oral ve/veya parenteral yoldan yerine konulması yaşam kurtarıcı bir yaklaşımdır.

## KAYNAKLAR

1. Mange K, Matsuura D, Cizman B, et al. Language guiding therapy: the case of dehydration versus volume depletion. Ann Intern Med 1997;127:848.
2. Steiner MJ, DeWalt DA, Byerley JS. Is this child dehydrated? JAMA 2004;291:2746-2754.
3. Hahn S, Kim S, Garner P. Reduced osmolarity oral rehydration solution for treating dehydration caused by acute diarrhoea in children. Cochrane Database Syst Rev. 2002;CD002847.

# HİPOTANSİYON

Prof. Dr. Hayriye Esra Ataoğlu, Uzm. Dr. Emre Hoca

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

## GİRİŞ VE TANIM

Hipotansiyon, sistemik kan basıncında (KB) kabul edilen normal değerlerin altına düşmesi ve/veya kalp-beyin gibi hayati organlarda yetersizliğe sebep olan düşük KB olarak tanımlanır. Hipotansiyon ile başvuran hasta asemptomatik olabileceği gibi hayatı tehdit eden bir durum olan şok tablosunda da olabilir. Kritik hastalarda düşük KB bozulmuş oksijen sunumuyla ilişkilidir. Hipotansiyonun şiddetine bağlı olarak, hayatı tehdit eden dolaşım yetersizliği sonucunda birden fazla organ hipoperfüzyonuna ait bulgu gelişen tablo şok olarak değerlendirilmelidir. Şok etkileri başlangıçta geri dönüşümlüdür, ancak hızla geri dönüşümsüz hale gelebilir, bu da çoklu organ yetmezliği ve ölümlü sonuçlanır. Bu nedenle, bir hastada hipotansiyon varsa ve/veya şok olduğundan şüpheleniliyorsa, klinisyenin etiyolojiyi hızla tanımlaması önemlidir, böylece çoklu organ yetmezliğini ve ölümü önlemek için uygun tedavi uygulanabilir. Kabul edilebilir net bir değer olmamakla birlikte sistolik kan basıncının (SKB) 90 mmHg ve/veya ortalama KB'nin 65 mmHg'den düşük ve/veya bazal tansiyonun 40 mmHg'den daha fazla ani düşmesi ve semptomatik olması hipotansiyon olarak da tanımlanır. Pozisyonel değişiklikle (yatar veya otururken ayakta durmaya geçildiğinde) sistolik  $\geq 20$  mmHg veya diyastolik KB  $\geq 10$  mmHg düşmesi durumu ortostatik hipotansiyon olarak tanımlanır.

## EPİDEMİYOLOJİ

Hipotansiyonun epidemiyolojisi oldukça değişkendir ve kesin etiyolojik tanıya göre değişir. Genel olarak, yaşlı hastalar travmatik olmayan, semptomatik hipotansif ataklara daha yatkındır. Hipotansiyon prevalansı yaşa bağlı olarak değişir, <50 yaş altında %5 iken, >70 yaş üstünde %30'dur. Ayrıca, fiziksel olarak daha aktif ve sağlıklı bireyler asemptomatik KB düşüklüğü olması sebebiyle kesin prevalans söylemek zordur. Epidemiyolojik açıdan, en sık gelişen hipotansiyon kliniği ortostatik hipotansiyondur.

## ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Doku perfüzyonu KB ile organize edilir. Arteriyel KB sistemik arteriyel dolaşımdaki kanın damar duvarına yaptığı basıncı

ifade eder. Arteriyel KB kalp debisi ve periferik damar direnci tarafından ayarlanır.

$KB = \text{kalp debisi (kardiyak output)} \times \text{periferik damar direnci}$  belirler.

Kalp debisini ve periferik vasküler direnci etkileyen faktörler, KB'yi belli bir düzeyde tutmak üzere otomatik olarak düzenlenir. Her iki faktörde de sürekli değişiklikler olduğu için KB gün boyunca normal kişilerde de değişir. Arterdeki maksimum KB'yi ifade eden SKB, kalp atım hacmi, miyokard kontraktilesi, miyokardın ve aortun elastikliği tarafından belirlenirken, arterdeki minimum KB'ye karşılık gelen diyastolik kan basıncını (DKB) sistemik damar direnci belirler. Ortalama KB [Ortalama arter basıncı (OAB), bir kardiyak döngü boyunca ortalama KB'yi ifade eder] =  $1/3 (SKB - DKB) + DKB$  veya  $= 2/3 DKB + 1/3 SKB$  olarak tanımlanır.

Kalp, bir pompa sistemi olarak kanın vücut boyunca dağılımı için bir basınç gradyanı oluşturur. Bu pompalama potansiyeline kardiyak debi denir. Kardiyak output matematiksel olarak aşağıdaki denklem aracılığıyla belirlenir:

$\text{Kalp debisi (kardiyak output)} = \text{Stroke volüm} \times \text{kalp hızı}$

Stroke volüm veya kalp atım hızının düşmesi kalbin debisini azaltarak hipotansiyon gelişmesine sebep olur. Çeşitli ilaçlar, bu biyolojik parametreleri etkileyerek hipotansiyonu indükleyebilir. Beta blokerler ve kalsiyum kanal bloker ilaçlar kalp atım hızını azaltarak, diüretik ilaçlar da kardiyak stroke volümü azaltarak hipotansiyona sebep olur. Ayrıca hipotansiyon sebepleri arasında aritmiler, kapak yetersizliği, kapak darlığı, diyastolik veya sistolik kalp yetmezliği, yüksek kan kaybı ve kalp tamponadı bulunur.

Periferik damar direnci: Toplam periferik damar direnci, vücuttaki çeşitli organ bölgelerinin terminal arteriyollerinde oluşan kan akışına dirençtir. Bu matematiksel olarak:

$\text{Sistemik damar direnci} = 80 \times (\text{OAB} - \text{ortalama venöz basınç}) / \text{kardiyak output}$  hesaplanır.

Vasküler yapı ve vasküler fonksiyonu etkileyen sempatik sinir sistemi (katekolaminler), humoral faktörler (renin-anjiyotensin sistemi) ve lokal otoregülasyon periferik damar direncini belirler. Arteriyollerin kalibresinde azalma kan akışına direnci artırır, böylece KB'si artar. Tersine, terminal arteriyollerin çapının artması kan akışına direnci azaltarak KB'yi düşürür. Total periferik vasküler direnç öncelikle KB'deki dalgalanmalar otonom nöronal yanıtlar ile kontrol edilir. Bu nedenle, ilaçlar

veya hastalık durumları tarafından otonom nöral yanıtın olmaması veya azalması hipotansiyona yol açacaktır. Ortostatik hipotansiyonda, otonom sinir sistem yanıtının bozulması ve/veya hipovolemi sonucu oluşur.

Hem kardiyak debi hem de total periferik vasküler direnç, sağlıklı bireylerde diğeri için kompensasyon mekanizması olarak işlev görür. Kardiyak debi azaldığında, KB'yi korumak için damar kalibresini azaltmak amacıyla terminal arteriyollerin daralması yoluyla periferik direnç artar. Periferik direnç azaldığında, KB'yi korumak için kalp atım hızı arttıkça kardiyak debi artar.

Sonuç olarak kalp debisi ve periferik direnci etkileyen bir veya daha fazla faktörün etkilenmesi sonucu hipotansiyon gelişir. Hipotansiyon sıvı veya kan kaybı, kalbin pompa gücünün bozulması ve damar direncinin azalması veya kaybolmasına bağlı olarak gelişir.

1. Sistemik vasküler dirençte azalma (distribütif) sistemik inflamasyon (sepsis, anafilaksi, kardiyak cerrahi sonrası), ilaçlar (anjyotensin konverting enzim inhibitörleri, nitratlar, sedatif ajanlar, analjezikler), endokrin bozukluklar (Addison, adrenokortikal yetmezlik), periferik sempatik aktivasyonda azalma (epidural, spinal yaralanmalar, anestezi).

2. Ventriküler dolumda hipovolemi sebebiyle azalma: Hemoraji, üçüncü boşluğa kaçış (kapiller permabilite artışı, sepsis, yanık, pankreatit), gastrointestinal kayıplar (diyare, fistül, kusma, gastrik aspirasyon), poliüri (diabetes insipidus, diüretik), transdermal kayıplar (yanık, hiperpireksi) ve venöz vasodilatasyon yapan ilaçlar (nitratlar, propofol).

3. Venriküler kontraktilitede azalma (kardiyojenik) miyokard iskemisi, infarkt, ciddi taşikardi, aritmi, miyokardit, kardiyomiyopati, sistemik inflamasyon (sepsis, anafilaksi, kardiyak cerrahi sonrası), ilaçlar (beta-blokerler, kalsiyum kanal blokerleri, kemoterapötik ajanlar), travmaya bağlı miyokardiyal kontüzyon.

4. Ventriküler dolumda azalma (obstrüktif) pulmoner emboli, tansiyon pnömotoraks, kardiyak tamponad ve akciğer hiperinflasyonu.

Etiyolojiye bağlı olarak distribütif şok, hipovolemik şok, kardiyojenik şok, obstrüktif şok veya kombine tip hipotansif şok olarak sınıflandırılır.

Distribütif şok, toplam periferik direncin bozulmasıyla ortaya çıkar. Sepsis, anafilaksi ve bazı ilaçlar (Vasodilatatörler ilaçlar, alfa-beta blokerler, vb.) damar direncini azaltarak hipotansiyona neden olurlar. Sistemik vasküler rezistans düşüktür ve kardiyak debi artmasına rağmen tansiyon arteriyel düşüktür. Bu klasik olarak anafilaktik alerjik reaksiyonlar ve septik şok ile ilişkilidir. Sistemik damar direncinin azalmasına bağlı şoka sebep olan durumlar:

- Sepsis,
- Anafilaksi,
- İlaçlar,
- Sinir sistemi hastalıklar.

Hipovolemik şok, KB'nin korunması için gereken toplam kan hacminin kaybı sonucu gelişir. Hem kardiyak output hem de total periferik vasküler direnç korunur. İntravasküler volüm azalması: Dolaşım sisteminin fonksiyonlarını yerine getirebilmesi için intravasküler (damar içi) sıvının (plazma) belirli bir hacimde (efektif dolaşım hacmi) ve basınca sahip olması gerekir. Damar yatağındaki volümü azaltan tüm nedenler hipotansiyona neden olur. Kanamalar ve dehidratasyon durumları damar içi sıvının azalmasına neden olan sebeplerin başında gelir. Kanamalar kaza ve travmalar sonucu olduğu gibi gastrointestinal sistem, üriner sistemdeki hastalıklara bağlı kanamalar da olabilir. Kanamalar dış kanama olarak belirgin görülebileceği gibi, iç kanamalar dıştan belirti vermeden de olabilir. Dehidratasyon, ishal, kusma, aşırı terleme, yanık ayrıca sıvı ve elektrolit kaybına neden olan adrenokortikal yetersizlik, Diabetes insipidus, diüretik ilaçların kontrolsüz kullanımı ve tuz kaybettiren nefropati gibi durumlarda görülen efektif dolaşım hacminin azalması sonucunda oluşur. İntravasküler volüm azalması:

- Kanamalar (iç ve dış kanamalar),
- Dehidratasyonlar (ishal, kusma, yanıklar, aşırı terleme, ilaçlar ve sıvı ve elektrolit kaybına neden olan tuz kaybettiren nefropati, adrenokortikal yetersizlik gibi durumlar vb.).

Kardiyojenik şok, kardiyak output bozulması sonucu oluşur. Kalbin pompa gücünün azalması: Kalbin yapısal veya fonksiyonel bozukluğu sonucu ventrikülün dolumu ve ejeksiyonunda bozulma sonucunda kalbin pompa gücü (atım hacmi azalır) azalması sonucu hipotansiyon gelişir ve kliniğin ağırlığı ile ilişkilidir. Kalp yetersizliği, kalp kapak hastalıkları ve kalp ritim bozuklukları kalbin pompalama gücünü azaltarak hipotansiyona neden olabilirler. Hasta için kötü prognoz göstergesidir. Kalbin pompa gücünün azalması:

- Kalp yetmezliği,
- Miyokard infarktüsü,
- Miyokardit,
- Kalp kapak hastalığı,
- Ritim bozuklukları.

Obstrüktif şok: Kalbin doluşunun bozulması sonucu kardiyak output azalması sonucu oluşur. Kalbin doluşunu bozan nedenler:

- Pulmoneremboli,
- Tansiyon pnömotoraks,
- Perikardiyaleffüzyon/tamponad,
- Vena kava obstrüksiyonu.

Hipotansif şok bu olayların kombinasyonu sonucu da oluşabilir.

## KLİNİK

Hipotansiyon çoğunlukla asemptomatiktir. Ortak olarak semptomatik hipotansiyonu olan hastalarda solukluk, halsizlik, yorgunluk, güçsüzlük, baş ağrısı, ayakta veya ciddiyetine göre otururken baş dönmesi hatta senkop olabilir. Diğer semptomlar



hipotansiyondan ziyade altta yatan hastalığa ait semptomlar mevcuttur. Sistemik damar direncinin azalmasına bağlı olan hipotansiyonda ekstremiteler sıcaktır, vücutta lokalize veya genel şişlik, kızarıklık, ısı artışı ve vücutta ağrı eşlik eden semptomdur. Ayrıca sepsiste ateş ve anafilaksi de kaşıntı olabilir. İntravasküler volüm azalmasına bağlı hipotansiyonda çarpıntı, ağız kuruluğu, susama hissi. Olay ile ilgili ishal, kusma, yanık eşlik eden semptomlar olabilir. Travmatik kanamalar, mide-bağırsak ile ilgili kanama (melana-hematemez-rektoraji) eşlik edebilir. Diabet insipidus da poliüri ve polidipsi olabilir. Kalbin pompa gücünün azalmasına bağlı hipotansiyonda göğüs ağrısı, nefes darlığı, ödem, çarpıntı, ekstremiteler soluk ve soğuk, düz yatamama ve genel durum bozukluğu semptomları eşlik eder. Kalbin doluşunu bozan nedenlere bağlı hipotansiyonda hemoptizi, siyanoz, plöretik ağrı, taşikardi, nefes darlığı, taşipne eşlik edebilen semptomlardır.

Hipotansiyonu olan hastada azalmış perfüzyon bulgusunun değerlendirilmesinde azalmış KB eşlik eden taşikardi, artmış solunum sayısı, mental durum değişikliği ve azalmış idrar çıkışının dikkatle değerlendirilmesi gerekir. Hipotansiyonda genel durum ve vital bulguların değerlendirilmesi, kardiyovasküler sistem muayenesi, solunum sistemi muayenesi yapılmalıdır. Bunlara ilaveten ayırıcı tanıdaki hastalığa özel muayeneler yapılabilir. Sistemik damar direncinin azalmasına bağlı şoka sebep olan durumlar: Genel durumda bozulma (şuur durumunda çeşitli derecelerde bozulma), hipotansiyon, zayıf nabız, taşikardi veya bazı kafa içi basıncı artıran durumlarda veya vazovagal senkopta hipotansiyona bradikardi eşik edebilir, ateş veya vücut ısısında düşme, deride solukluk veya kızarıklık, postural hipotansiyon değerlendirilmelidir, kuvvet kaybı değerlendirilmesi yapılmalıdır. İntravasküler volüm azalması: Hipotansiyon sıvı kaybını derecesine göre ortostatik de olabilir, nabız filiform taşikardik, genel durumda bozulma (dehidratasyon durumuna göre şuur durumunda çeşitli derecelerde bozulma olabilir), venler boştur, ekstremiteler soğuk ve soluk, deri turgor ve tonusunda azalma, deride ve mukozalarda kuruluk, bebeklerde fontanellede çökme olabilir, kanama lokalizasyonuna göre kanamaya ait bulgular olabilir, sindirim sistemi kanamalarında rektal tuşe de melana saptanır ve dehidratasyona sebep olan hastalıklara ait belirti ve bulgular saptanabilir. İdrar takibinde azalma olabilir. Kalbin pompa gücünün azalması: Genel durumda bozulma, şuur durumunda çeşitli derecelerde bozulma, hipotansiyon, zayıf nabız, taşikardi veya bazı ritim bozuklarında bradikardi, venöz dolgunluk, siyanoz, ekstremiteler soğuk, soluk ve terli, ödem, hepatomegali, hepatojuguler reflü pozitif, S3-üfürüm ve solunum sistemi muayenesinde kalp yetersizliğinin derecesine göre staz bulguları tespit edilebilir. İdrar miktarında azalma olabilir. Kalbin doluşunu bozan nedenler: Genel durumda bozulma (şuur durumunda çeşitli derecelerde bozulma), hipotansiyon, zayıf nabız ve pulsus paradoksus (sistolik arteriyel basınçta, inspiyum ile 10 mmHg'den fazla düşmenin tespit edilmesi),

ödem, venöz dolgunluk ve hepatomegali, hepatojuguler reflü pozitif tespit edilebilir.

## LABORATUVAR BULGULARI

Semptomun ayırıcı tanısı için öncelikle yapılması gereken laboratuvar testleri hemogram, kan şekeri, üre, kreatinin ve elektrolitler, kardiyak enzimler, C-reaktif protein (CRP), tam idrar tahlilidir. Ayrıca ayırıcı tanıdaki hastalığa özel laboratuvar testleri yapılabilir. Sistemik damar direncinin azalmasına bağlı şoka sebep olan durumlar: Hemogram, CRP, kan şekeri, üre, kreatinin ve elektrolitler, tam idrar istenebilir. Septik şokta seri kan kültürleri ve birlikte enfeksiyon odağına göre balgam, idrar vb. kültürler alınmalıdır.

İntravasküler volüm azalması: Dehidratasyon, kanama: Hemogram, kan şekeri, üre, kreatinin ve elektrolitler, tam idrar tahlili istenebilir. Hemogramda dehidratasyon derecesine bağlı olarak hemokonsantrasyon sonucu trombosit, lökosit ve eritrosit değerleri yüksek görülebilir. Kanamada ilk başta normal fakat saatler içinde hemoglobin ve hematokrit düşebilir. Diabetes mellitusa bağlı ise kan şekeri yüksektir. Dehidratasyon derecesine bağlı olarak böbrek fonksiyonlarında bozulma sonucu üre kreatinin değerleri yükselir. Altta yatan hastalığa veya dehidratasyon sonucunda böbrek fonksiyonlarında bozulma ve elektrolitlerde bozulma olur. Dehidratasyonda genelde idrar dansitesi yüksektir. Diabetes insipidusda idrar dansitesi düşüktür. Sindirim sistemi kanama durumunda gaitada gizli kan veya diyarede gaita mikroskopisi ve kültürü istenebilir. Ayrıca kanama pıhtılaşma sisteminde bir bozukluk varsa pıhtılaşma testleri istenebilir. Kalbin pompa gücünün azalması: Hemogram, kardiyak enzimler, üre, kreatinin ve elektrolitler bakılmalıdır. Kardiyak sebeplerde kardiyak enzimlerde yükselme olabilir. Kalbin pompa gücünün azalmasına bağlı olarak böbrek fonksiyonlarında bozulma sonucu üre, kreatinin değerleri yükselir ve elektrolitler bozulabilir. Ayrıca elektrolitlerde bozukluk sonucu ritim problemi olabilir. Kalbin doluşunu bozan nedenler: Hemogram, kardiyak enzimler, üre, kreatinin ve elektrolitler bakılmalıdır. Kardiyak sebeplerde kardiyak enzimlerde yükselme olabilir.

## RADYOLOJİ

Semptomun ayırıcı tanısı için öncelikle yapılması gereken görüntüleme tetkikleri ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT), EKG, akciğer grafisidir (tele). Ayrıca ayırıcı tanıdaki hastalığa özel görüntülemeler yapılabilir. Sistemik damar direncinin azalmasına bağlı şoka sebep olan durumlar: Nörolojik hadiseler dışında (BT veya MR) sistemik damar direncinin azalmasına bağlı gelişen hipotansiyonun ayırıcı tanısı için görüntüleme tetkikleri öncelik taşımaz. İntravasküler volüm azalması: Kanama lokalizasyonunu ve büyüklüğünü belirlemek

için USG ve BT kullanılabilir. Kalbin pompa gücünün azalması ve kalbin doluşunu bozan nedenler için EKG, ekokardiyogram, akciğer grafisi (tele) istenmelidir. Ritim problemlerini değerlendirmede, iskemik kalp hastalığını değerlendirmede EKG kullanılır. Ekokardiyografi kalp yetmezliği, tamponad gibi kardiyak nedenleri ayırt etmede kullanılabilir.

## TEDAVİ VE PROGNOZ

Asemptomatik hipotansiyonda agresif müdahaleye gerek yoktur. Ancak semptom varlığında hipotansiyonun tedavisi semptoma ve altta yatan etiyolojinin tedavisine yöneliktir. Hipotansiyon ile başvuran bir hastada cevaplanması gereken ilk soru şokta olup olmadığıdır. Birden fazla organ hipoperfüzyon bulgusu varsa hastada şok tablosu mevcuttur. Hipotansiyona eşlik eden taşikardi, takipne, terleme, yetersiz kanlanan ekstremite bölgeler, mental durum değişikliği veya idrar miktarında azalma olduğunda şok tablosu düşünölmelidir. Şok tablosunda olan hastada hemodinamik stabilizasyonu hemen sağlamak önemlidir kesin tanıyı beklemeden tedavi başlanmalıdır ve ayırıcı tanı çalışması yapılmalıdır. Önemle tekrar hatırlanması gereken bir durumda her zaman hastanın şokta olduğunu göstermek için hasta hipotansiyonu olmayabilir burada önemli olan hastanın bazal tansiyonuna göre düşüklüğüdür (özellikle daha önce hipertansif olan hastada).

Hipotansiyon tedavisinde acil durumda genel prensipler: Hipotansiyon tedavisinde bir hastanın acil tedavisi, hipotansiyon sebebine, şiddetine ve süresine bağlı olarak farklılıklar gösterir. Hipovoleminin tedavisi, sıvı resüsitasyonu ile yeterli ortalama basıncın sağlanmasıdır. Hipovolemi sebebiyle oluşan hipotansiyon tedavisinde ilk basamakta acil durumda hastaya pozisyon verilmelidir. Bu pozisyon serebral kan akımını maksimum düzeyde tutacak şekilde hasta sırtüstü yatırılır ve

başının altına yastık konmaz. Sıvı resüsitasyonu için intravasküler volüm azalmasına sebep olan durumlarda damar yolu açılmalı ve hemodinamik moniterizasyonla birlikte intravenöz (İV) sıvı tedavisine (0,5-1 mL/kg/saat) başlanmalıdır. Dış kanamayı durdurma/sınırlayacak önlemler alınmalıdır. Vazopressörler KB'yi artırabilir; fakat, hipovolemik hastada kardiyak output ve vasküler yatak perfüzyonu üzerinde zararlı etkiye sahip olabilir. OAB 65 mmHg'den azsa vazopressörler hipovolemik hastada endike olabilir. Kardiyojenik şok tedavisi altta yatan hastalığa göre değişir burada da hızlı davranılması gerekir altta yatan sebep iskemi ise revaskülarizasyon ve kalp ritim bozukluklarında (fibrilasyonda) defibrilasyon yapılması gerekebilir. Pulmoner emboli hipotansiyon ile geldiyse kötü prognozla ilişkilidir ve acil trombolitik ve/veya antikoagölan tedavi gerekir. Kalp tamponadı durumunda hemodinamik stabilizasyon için sıvı resüsitasyonu ile birlikte acil cerrahi yaklaşım (perikardiyal drenaj) gerekir. Sepsiste sıvı resüsitasyonu ile yeterli ortalama basıncın sağlanmadığında beklemeden vazopressörlerle desteğin yanında seri kan kültürleri ve erken antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Şüpheli anafilakside parenteral (intramusküler) epinefrin tedavisi hayatidir.

Prognoz: Asemptomatik hipotansiyonda altta herhangi bir etiyolojik faktör yoksa tedaviye ihtiyaç yoktur ve prognoz iyidir. Semptomatik hipotansiyonda etiyoloji ve ciddiyetine göre prognoz değişir. Uygun tedavi edilmemiş hipotansiyon çoklu organ yetmezlik ve mortaliteye yol açabilir.

## KAYNAKLAR

1. Terzi S, Ataoğlu HE. Hipotansiyon. İçinde: Taşçı Aİ, editör. Semptomlar ve klinik durumlar. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2019:465-72.
2. Hipotansiyon. Stern SDC, Cifu AS, Altkorn D, editors. Çeviri editörü: Tükek T. İç Hastalıklarında semptomdan tanıya kanıta dayalı bir rehber. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevleri; 2018:401-13.
3. Güler K, Çalangu S. Acil Dahiliye. İstanbul: Ema Tıp Kitabevi; 2019.

# HALSİZLİK/YORGUNLUK

Prof. Dr. Kadir Kayataş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

## GİRİŞ VE TANIM

Halsizlik/yorgunluk insanın günlük aktivitelerini yürütmekte zorlanması, aktivite başlatmakta ve sürdürmekte kendisini fiziksel ve duygusal olarak yetersiz hissetmesidir. Tıpta birçok disipline başvuran hastaların önde gelen yakınmalarından biri olan halsizlik yaygın ama özgül olmayan bir belirtidir. Genellikle eşlik eden çok çeşitli fiziksel ve psikolojik belirtilerle birlikte görülmektedir.

### Halsizlik süresine göre üç grupta sınıflandırılır:

- Akut halsizlik: Bir aydan kısa süre içinde başlayan halsizlik,
- Uzamış halsizlik: 1-6 ay kadar devam eden halsizlik,
- Kronik halsizlik: 6 aydan uzun süren, açıklanamayan halsizlik.

### Epidemiyoloji

Günlük hayatta en sık karşılaşılan sorunlardan biri olup sıklığı %6-7,5 arasındadır.

## ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

1. Fizyolojik nedenler: Stres, yetersiz beslenme, sedanter yaşam, uyku bozukluğu, aşırı sıcak ortam, dehidratasyon, yetersiz dinlenme, kronik ağrı.
2. Psikolojik nedenler: Depresyon, anksiyete, anoreksiya nervosa, okul fobisi.
3. Endokrinolojik hastalıklar: Diabetes mellitus, hipoglisemi, obezite, hipertiroidi, hipotiroidi, adrenal yetmezlik, Cushing sendromu, hipopitüitarizm, osteomalazi.
4. Romatolojik hastalıklar: Romatoid artrit, sistemik lupus eritamotozis, miyozit, fibromiyalji, polimiyalji romatika.
5. Hematolojik hastalıklar: Anemi, demir eksikliği, B12 vitamini eksikliği, lenfoma, lösemi.
6. Nefrolojik hastalıklar: Böbrek yetmezliği, hiponatremi, hipernatremi, hipopotasemi, hiperpotasemi, hipokalsemi, hiperkalsemi, hipomagnezemi
7. Gastrointestinal sistem hastalıkları: Hepatit, siroz, çölyak hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalıkları.
8. Kalp damar sistemi hastalıkları: Kalp yetmezliği, kalp kapak hastalıkları, kardiyomyopati, koroner arter hastalıkları.
9. Solunum sistemi hastalıkları: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, astım, uyku apne sendromu, intersitisyel akciğer hastalığı, sarkoidoz.

10. Nörolojik hastalıklar: İnme, beyin malignitesi, multipl skleroz, myastenia gravis, polimiyelit, parkinson, demans.

11. Enfeksiyon hastalıkları: İnfluenza, tüberküloz, brusella, endokardit, viral hepatitler, toksoplazma, parazit.

12. Maligniteler, paraneoplastik sendromlar.

13. İlaçlar: Hipnotik, sedatif, antidepresan, opioit, amfetamin, beta bloker, metil dopa, antihistaminik, steroid, kas gevşeticiler, statin, fibrat, kolşisin, antiviral ilaçlar, kemoterapötikler, propiltiourasil, ilaçlar arası etkileşim, ilaçların kötüye kullanımı.

14. Diğer durumlar: Malnutrisyon, gebelik, postpartum dönem, alerjik rinit, alkolizm, postoperatif dönem, ağır metal intoksikasyonu, organofosfat zehirlenmesi, karbonmonoksit zehirlenmesi.

15. Kronik yorgunluk sendromu.

Halsizliğin fizyopatolojik mekanizması bu semptomu neden olan her hastalık için farklıdır. Örneğin; anemide neden dokulara yeterli oksijen taşınamaması iken diabetes mellitusta ise insülin eksikliği veya insüline dirençten dolayı kas dokusuna yeterli glukozun girememesidir.

## KLİNİK

Halsizlik yakınması ile müracaat eden hastanın genel durumunun ve vital bulgularının (ateş, nabız, arteriyel tansiyon, solunum sayısı) değerlendirilmesi, ayırıcı tanıda yer alan hastalıklara göre sistemik muayenelerinin yapılması önemlidir. Etiyolojide yer alan bazı patolojilere göre semptomlar ve klinik bulguları gözden geçirirsek:

**Anemiler:** Sürekli artan bir halsizlik ile çarpıntı, nefes darlığı, baş dönmesi yakınmaları ile hekime müracaat eden hastanın yapılan fizik muayenesinde konjunktivada, deride, avuç içlerinde solukluk, taşikardi, kalp seslerini dinlemekle üfürüm duyulması gibi anemiye bağlı genel bulguların yanında demir eksikliğine bağlı kaşık tırnak, glossit, dilde papilla atrofi, ağız köşelerinde ragatlar, B12 vitamini ve folik asit eksikliğinde denge bozuklukları saptanabilir.

Diabetes mellitusta kan şekeri yüksekliği çoğu hastada halsizliğe neden olur. Beraberinde çok su içme, çok idrara çıkma, çok yemek yeme, kilo kaybı, ağız kuruması, görme bozukluğu, deri yaralarının geç iyileşmesi görülebilir.

Hipotiroidizmde kanda tiroid hormonlarının düşüklüğü ile orantılı olarak halsizlik şiddetlenir, koma haline kadar



ilerleyebilir. Kolay yorulma, uykuya meyilli olma, hareketlerde yavaşlama, kabızlık, kilo artışı, soğuğa tahammülsüzlük, deri kuruluğu, el ve yüzde ödem, adet düzensizliği, ses kısıklığı yakınmaları olan hastanın fizik muayenesinde ödem, bradikardi, plevral ve perikardiyal efüzyon, reflekslerde azalma saptanabilir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında özellikle akut ataklarda vücuttaki oksijenin azalmasıyla halsizlik de ortaya çıkar ve beraberinde nefes darlığı, çabuk yorulma, öksürük, balgam, hırıltılı solunum görülebilir. Göğüs oskültasyonunda akciğerlerde ekspiryumun uzaması ve ronküsler duyulur, göğüs duvarında zorlu solunuma bağlı interkostal çekilmeler görülebilir, çomak parmak ve siyanoz olabilir.

Kalp yetersizliğinde eforla olan halsizlik ve çabuk yorulma, göğüs ağrısı, çarpıntı, nefes darlığı kalp yetmezliğinin ilerlemesiyle normal günlük aktiviteler sırasında ve sonunda istirahat halinde bile olmaya başlar. Fizik muayenede akciğer bazallerinde raller, kalpte ek ses ve üfürümler duyulabilir, taşikardi, düzensiz nabız, siyanoz, periferik ödem, plevral efüzyon ve karında asit görülebilir.

Kronik böbrek yetmezliğinde idrarla vücuttan atılması gereken üre ve diğer toksik atıkların birikmesiyle halsizlikle beraber şuur bulanıklığı, hipertansiyon, plevrada sıvı birikimine bağlı akciğer seslerinin azalması, perküsyonda matite alınması, perikartta sıvı birikimine bağlı kalp seslerinin azalması, nabız basıncının azalması, plevral ve perikardiyal frotman duyulması, deride kirliliği sarı renk değişiklikleri olabilir.

## LABORATUVAR VE RADYOLOJİ

Dikkatli bir anamnez ve fizik muayeneden sonra düşündüğümüz tanı ve ayırıcı tanıdaki hastalıklara göre yardımcı laboratuvar ve radyolojik testler istenir. Örneğin:

Anemilerde hemoglobin, hematokrit, demir, ferritin, B12 vitamini, folik asit istenmelidir. Hemoglobin ve hematokrit düşer ve aneminin sebebine göre demir, B12 vitamini, folik asit, ferritin düşebilir.

Malignitelerde sedimantasyon, bazı kanser tarama testleri, idrar ve dışkıda kan tetkikleri, ultrason, bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme istenir.

Diabetes mellitusta açlık kan şekeri ve HbA1c yüksekliği, tam idrar tahlilinde idrarda şeker tespit edilebilir.

Hipotiroidide kanda tiroid hormon düzeylerinde düşüklük

görülebilir, tiroid stimulan hormon normal veya yüksek olabilir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında akut atakta tam kan sayımında lökositoz, C-reaktif protein yüksekliği saptanabilir. Arter kan gazında karbondioksit yüksekliği ve oksijen düşüklüğü olabilir. Akciğer filminde ve bilgisayarlı tomografisinde aşırı havalanma bulguları, solunum fonksiyon testlerinde anormallik saptanır.

Kalp yetersizliğinde serumda brain natriüretik peptid artar, elektrokardiyografide kalbin ritim ve iletim bozuklukları, iskemi, hipertrofisi ile ilgili bulgular görülürken ekokardiyografide kalbin yapısı, kapakları, kasılma gücü, hipertrofisi görülür.

Kronik böbrek yetersizliğinde üre, kreatinin, potasyum, magnezyum yükselmesi, sodyum, kalsiyum, hemoglobin, hematokrit düşüklüğü görülür. Ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi de böbreklerin yapısı, boyutları ve anatomik patolojileri görülür.

## TEDAVİ VE PROGNOZ

Halsizliği tedavi etmek için neden olan hastalığın tedavisi yapılmalıdır. Örneğin; aneminin kan verilerek veya anemiye sebep olan demir veya vitamin eksikliğinin tedavi edilmesiyle halsizlik de düzelmiş olur.

Ani gelişen halsizlik durumlarında bu semptomu sebep olabilecek, acil müdahale gerektiren patolojiler (akut miyokart infarktüsü, akut kalp yetmezliği, hipoglisemi, gastrointestinal kanama vb.) düşünülmeli ve hızlı tanı koymak için gerekli muayene ve laboratuvar tetkikleri ivedilikle yapılmalıdır. Örneğin; şiddetli gastrointestinal kanamada ani kan kaybına bağlı halsizlik durumunda hastaya endoskopi yapılarak kanayan odak bulunup kanama durdurulmalı ve hastaya kan sayımına göre ihtiyacı olan miktarda kan verilmelidir.

Prognoz doğal olarak halsizliğin etiolojisinde yer alan her hastalığa göre farklı olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Aliksanyan V. Abaoğlu-Aliksanyan Teşhiste Temel Bilgi. 3. baskı. İstanbul: Filiz Kitapevi; 1988. s 215.
2. Aliksanyan V. Abaoğlu-Aliksanyan Semptomdan Teşhise. 10. baskı. İstanbul: Filiz Kitapevi; 2000. s 96.
3. Goldman L, Andrew IS. Goldman-Cecil Medicine. 26th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. p 42.

# MALNÜTRİSYON

Prof. Dr. Kadir Kayataş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

## GİRİŞ VE TANIM

Doku ve organ fonksiyonunun devamlılığı için gerekli makro ve mikro besinlerin yetersiz, aşırı ya da dengesiz alımı sonucunda dokularda yapısal bozukluk ve organlarda fonksiyonel bozuklukların ortaya çıktığı, uygun beslenme desteği ile düzeltilebilen bir tablodur. Dünya Sağlık Örgütü malnütrisyonu insan vücudunun büyüme, idame ve özel bazı fonksiyonları yerine getirebilmesi için ihtiyaç duyduğu besin ve enerji ile sağlanabilen besin ve enerji arasındaki hücresel dengesizlik olarak tanımlar. Malnütrisyonun saptanması ve tedavi edilmesi hastaların progresyonu açısından son derece önem arz eder. Bu sayede hastanede ve yoğun bakımda kalış süreleri kısılır, hastalar daha kısa sürede ve komplikasyonsuz iyileşir, hastalık maliyetleri azalır.

## EPİDEMİYOLOJİ

Sağlıklı kişilerde %5-15, yaşlılarda %50-70, bakımevinde yaşayanlarda %60 ve hastaneye yatan hastalarda %40 sıklıkla görülür. Sistemik hastalıklara göre ise nörolojik hastalığı olanlarda %55-65, solunum sistemik hastalığı olanlarda %40-50, inflamatuvar bağırsak hastalığı olanlarda %60-80, malign tümörlü olan hastalarda %65-85 görülür.

## ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Malnütrisyon etiyojisi çok çeşitlidir:

**Medikal Faktörler:** İştahsızlık, eksik dişler, oral problemler, disfaji, tat ve koku duyusunun kaybı, solunum problemleri (restriktif akciğer hastalıkları), gastrointestinal problemler (malabsorbsiyon), endokrinolojik problemler (diyabet, tirotoksikoz), nörolojik problemler (serebrovasküler olaylar, parkinson ve Alzheimer hastalığı), enfeksiyonlar, fiziki yetersizlik (artrit), diş kayıpları, enfeksiyon, yara iyileşmesi ve katabolik durumlar nedeniyle besin ihtiyacının artması, ilaç etkileşimleri.

**Psikolojik Faktörler:** Konfüzyon, demans, depresyon, anksiyete.

**Yaşam Tarzı ve Sosyal Faktörler:** Yemek pişirme ve beslenme konusunda bilgisizlik, yalnızlık, fakirlik, alışveriş yapamamak, yemek hazırlayamamak.

**Hastanede Olmanın Getirdiği Risk Faktörleri:** Yemek servisinde tek kaynağın hastane olması, sınırlı seçenekler, sunumun kötü

olması, yemek saatlerinin sınırlı olması, kendi başına yemek yiyememek, yiyeceğe ulaşmakta, çatal/kaşık kullanmada veya paketleri açmada zorluk çekmek, hoş olmayan görüntüler, sesler ve kokular, dini veya kültürel yemek alışkanlıklar, oral alımın yasak olması, testler sırasında öğünlerin kaçırılması, sağlık çalışanlarının beslenme konusunda bilgilerinin yetersiz olması.

## MALNÜTRİSYONUN FİZYOLOJİK FONKSİYONLARA ETKİSİ

**Kardiyovasküler Sistem:** Kalp hacmindeki azalma vücut ağırlığı kaybı ile doğru orantılıdır. Tüm vücut kaslarıyla beraber azalan kalp kas kitlesi kalp hacminde %40 azalma oluşturur. Ayrıca malnütrisyonla bağlı vitamin, mineral ve elektrolit eksikliklerinde kalp yetmezliği ve aritmiler görülebilir, periferik dolaşım bozulur.

**Solunum Sistemi:** %20'den fazla protein kaybı solunum kaslarının yapı ve fonksiyonunu etkiler. Diyafragmatik kas kitlesinde azalma ve solunum işinde artış olur. Hipoksi ve hiperkapniye bozulmuş cevap, değişmiş solunum şekli, pulmoner parankimde değişiklikler ve sonuçta bronkopnömoni sıklığı artar. Solunum yetmezliği nedeniyle yoğun bakıma yatırılan, mekanik ventilasyona alınan hastaların ventilatörden ayırma süresi ve yoğun bakımda kalış süresi uzar.

**Renal Sistem:** Malnütrisyonlu hastalarda kalp yetmezliğine bağlı olarak renal plazma akımı ve glomerüler filtrasyon oranı azalır, su ve tuz yükünü atabilme kapasitesi azalır, ekstrasellüler sıvı hacmi artar, ödem gelişir.

**Gastrointestinal Sistem:** Enterosit ve kolonosit yıkımı artar. Lipid, karbonhidrat ve protein emilimi bozulur. Enzim salınımında azalmalar gözlenir. İntestinal bariyer fonksiyonları bozulur, sıklıkla diyare görülür.

**Kas Fonksiyonları:** Kas fonksiyonları birkaç günlük açlıktan sonra azalmaya başlar, malnütrisyon devam ettikçe hücre kitlesindeki kayıp daha da artar.

**Termoregülatuar Sistem:** Soğuğa termojenik yanıt bozulur, hipotermiye yatkınlık artar. Ağır malnütrisyonunda febril cevap kaybolur ve enfeksiyon varlığında bile ateş görülmeyebilir.

**İmmün Sistem:** Hücresel immünite ve enfeksiyon direnci bozulur. Timusta lenfositler azalır, timus atrofi gelişir.

Hipoalbuminemi sitokin metabolizması özellikle interlökin-1 aktivitesi baskılanır, bu da lenfosit üretim hızının azalmasına neden olur. Kompleman sistemi baskılanması fagositoz, kemotaksis ve bakteri yıkımının bozulmasıyla sonuçlanır. Yara iyileşmesi gecikir.

## KLİNİK

Malnütrisyon tüm vücut fonksiyonlarını etkilemekle beraber başlıca klinik bulguları şunlardır:

**Kas Kitlesinde ve Gücünde Azalma:** Tüm kas kitlesinde azalma ile temporal, submandibular konkavitede çökme, üst ekstremitede zayıflama, eldeki interosseus ve hipotenar kaslarda düzleşme, pektoral-interkostal bölgede regresyon kas zafiyetinin en belirgin göstergelerindendir.

**Deri ve Saç Değişikliği:** Turgorun azalması, deri kıvamında ve renginde değişikliklerin olması, gövdede hiperpigmente maküler döküntülerin varlığı ve saç rengindeki değişiklikler.

**Fonksiyonel Kapasitede Azalma:** Hastanın yürüme gücü azalır, yavaş ve güçle yürür. Oturduğu yerden ayağa kalkma, çömelip kalkma, merdiven çıkma gibi eforlarda zorlanması egzersiz toleransının azaldığını gösteren bulgulardır. El sıkma gücünün azalması da fonksiyonel kapasitesi hakkında fikir verir.

**Ödem:** Malnütrisyonu bağlı vücutta protein azalması sonucu görülür.

## TANI

### Nütrisyon Durumunun Belirlenmesi

Sağlık kurumlarında nütrisyonel yönden riskli hastaların tanınması için yapılan eğitim ve bilinçlendirme çalışmaları ile farkındalık ve tanı oranları artmaktadır. Tarama, değerlendirme ve eylem için uygun protokoller geliştirilmektedir. Beden kitle indeksi 20,5'in altında veya son üç ayda kilo kaybetmişse veya son bir haftada gıda alımı azalmış ise ve bu durumlara eşlik eden bir hastalığı olanlarda nütrisyonel durumunun belirlenmesi için öncelikle risk taraması yapılmalıdır. Nütrisyon taraması için basit ve hızlı, risk altındaki hastaların çoğunu saptayabilen, hastalık şiddetini değerlendirilebilen tarama protokolleri geliştirilmiştir. Bunlardan bazıları:

- Subjektif Global Değerlendirme (SGA)
- Mini Nutritional Assessment (MNA)
- Nutritional Risk Screening 2002 (NRS 2002)
- Malnutrition Universal Screening Tool (MUST)

Antropometrik Ölçümler

Bu ölçümler yaş, cinsiyet, ırk, egzersiz, atrofi, intersitisyel sıvı artışıyla etkilenir.

**1. Vücut ağırlığı:** İdeal kilo şu formülle hesaplanabilir: Erkeklerde  $50 + (\text{boy}-152) \times 0,9$ . Kadınlarda  $45 + (\text{boy}-152) \times 0,9$ .

**2. Ağırlık kaybı oranı:**  $(\text{Önceki kg} - \text{son kg}) / \text{önceki kg} \times 100$  formülü ile hesaplanır, %0-5 hafif, %5-10 orta, %10'dan fazla ise ileri derecede malnütrisyonu gösterir. Son 1 ayda %2, son 3 ayda %5, son 6 ayda %10 kilo kaybı anlamlıdır.

**3. Vücut kitle indeksi:**  $(\text{Ağırlık kg}) / (\text{boy m})^2 = \text{kg/m}^2$  formülü ile hesaplanır, günümüzde kullanılan en değerli ölçütlerden biridir.

- <18: Kötü beslenme
- 18-20: Kötü beslenme olasılığı
- 20-25: Normal
- 25-30: Fazla kilolu
- 30-35: Obez
- 35-40: Aşırı obez
- 40<: Morbit obez

**4. Üst orta kol çevresi:** Kas kitlesini ölçer, erkekte 20 cm, kadında 18 cm'nin altı kas kitlesinin azaldığını gösterir.

**5. Triceps deri kalınlığı:** Deri altı yağ dokusunu ölçer, erkekte 10 mm, kadında 13 mm'den az olması anlamlıdır.

6. Subskapular deri kalınlığı
7. Baldır çevresi

### Laboratuvar Bulguları

Serum albümini: İnflamasyonla azalması, verilen sıvıdan etkilenmesi, yarılanma ömrünün 16 gün gibi uzun olması kullanımını kısıtlar.

Prealbumin: (Yarılanma ömrü 2 gün) ve transferrin (yarılanma ömrü 7 gün) daha iyi ve duyarlı göstergeler. Retinol bağlayıcı globülin, transtiretin de kullanılan parametrelerdir.

## TEDAVİ VE PROGNOZ

### Günlük besin ihtiyaçları:

- Karbonhidrat en az 2 gr/kg (maks. 7 gr/kg)
- Lipit 0,8-1 gr/kg (maks. 1,5 gr/kg),
- Protein 1-2 gr/kg,
- Su 30-35 mL/kg,
- Kalori 20-30 kcal/kg
- Vitamin, mineral ve eser elementlerdir.

Günlük kalori ihtiyacı sağlıklı insanlarda 20-30 kcal/kg, cerrahi sonrası 25-30 kcal/kg, yoğun bakım hastalarında 25-30 kcal/kg, çoklu travma hastalarında 30-35 kcal/kg, sepsiste 25-40 kcal/kg, yanıkta 30-45 kcal/kg'dir. Üç günü aşan beslenme yoksunluğunda veya alımın 500 kcal/günden az olması durumunda enteral veya parenteral beslenmeye başlanmalıdır. Hastanın beslenmesi ne kadar kötü ise, hiperkatabolik durum ne kadar şiddetli ise yapay beslenmeye o kadar erken başlanmalıdır. Günlük kalori ihtiyacının %50-60'ı karbonhidratlardan, %30-35'i lipitlerden, %10-15'i proteinlerden karşılanmalıdır. Ancak besin içerikleri hastanın ihtiyaçlarına ve eşlik eden hastalıklarına

göre ayarlanmalıdır. Örneğin; diyabet hastasında karbonhidrat oranı, üremik hastalarda protein oranı kısıtlanmalı, hepatik ensefalopati hastasında aromatik aminoasitler kısıtlanmalı, dallı zincirli aminoasitlerin oranı artırılmalıdır. Hastalar enteral veya parenteral yollardan beslenebilir. Gastrointestinal sistem sağlam ise enteral yol öncelikle tercih edilmelidir. Altı haftadan uzun sürecek nazogastrik veya nazojejunal tüple beslenme durumlarında ise tüpün etraf dokuya yaptığı basınçtan dolayı oluşabilecek mukoza nekrozları ve enfeksiyonlarını önlemek için perkütan endoskopik gastrotomi ile mide dışarı bir tüple bağlanarak besinler bu yolla verilmelidir. Oral alamama, peritonit, kusma, ileus, enterik fistül durumlarında parenteral yol tercih edilmelidir. Parenteral yolla beslenme iki haftadan uzun sürecek ise periferik venlerde tromboflebit, tıkanma

vs. komplikasyonları azaltmak için santral venöz yol tercih edilmelidir. Belirli aralıklarla beslenme durumu klinik ve laboratuvar parametreler ile takip edilmeli, beslenme ihtiyaçları yeniden gözden geçirilmelidir. Aşırı ve dengesiz beslenmeye bağlı Refeeding sendromundan kaçınılmalıdır. Hastanın prognozu eşlik eden diğer hastalıkları ile ve ortaya çıkabilecek komplikasyonlar ile yakından ilişkilidir.

## KAYNAKLAR

1. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. Harrison's principles of internal medicine. 20th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2018:2319.
2. Goldman L, Andrew IS. Goldman-Cecil medicine. 26th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020:1401.



# AĞIZ KURULUĞU (KSEROSTOMİ)

Prof. Dr. Mehmet Hürşitoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

## GİRİŞ VE TANIM

Ağız kuruluğu (Kserostomi) genelde tükürük salgısının azalmasından ya da tükürük salgısının biyokimyasal bileşenlerinin değişmesinden kaynaklanır. Özellikle gergin, mutsuz, stresli olduğunuz zaman veya herhangi bir zamanda herkes en az bir kere ağız kuruluğu yaşamıştır. Devamlı veya kronik ağız kuruluğu ciddi sağlık sorunlarına yol açabilir ya da ciddi bir sağlık sorunun göstergesi olabilir. Çünkü tükürük salgısı yalnızca ağız ıslak tutmaz, aynı zamanda yiyecekleri sindirmeye, dişleri çürümekten korumaya, ağızdaki enfeksiyonları önlemeye, çiğnemeye ve yutmaya yardımcı olur. Tükürük salgısı dişleri ve ağız dokusunu temizleyici, kayganlaştırıcı ve antimikrobiyal özellikleri sayesinde korur. Dişlerin yeniden mineralizasyonuna, sindirim enzimlerinin taşınmasına, çiğnemeye ve yutmaya yardımcı olur.

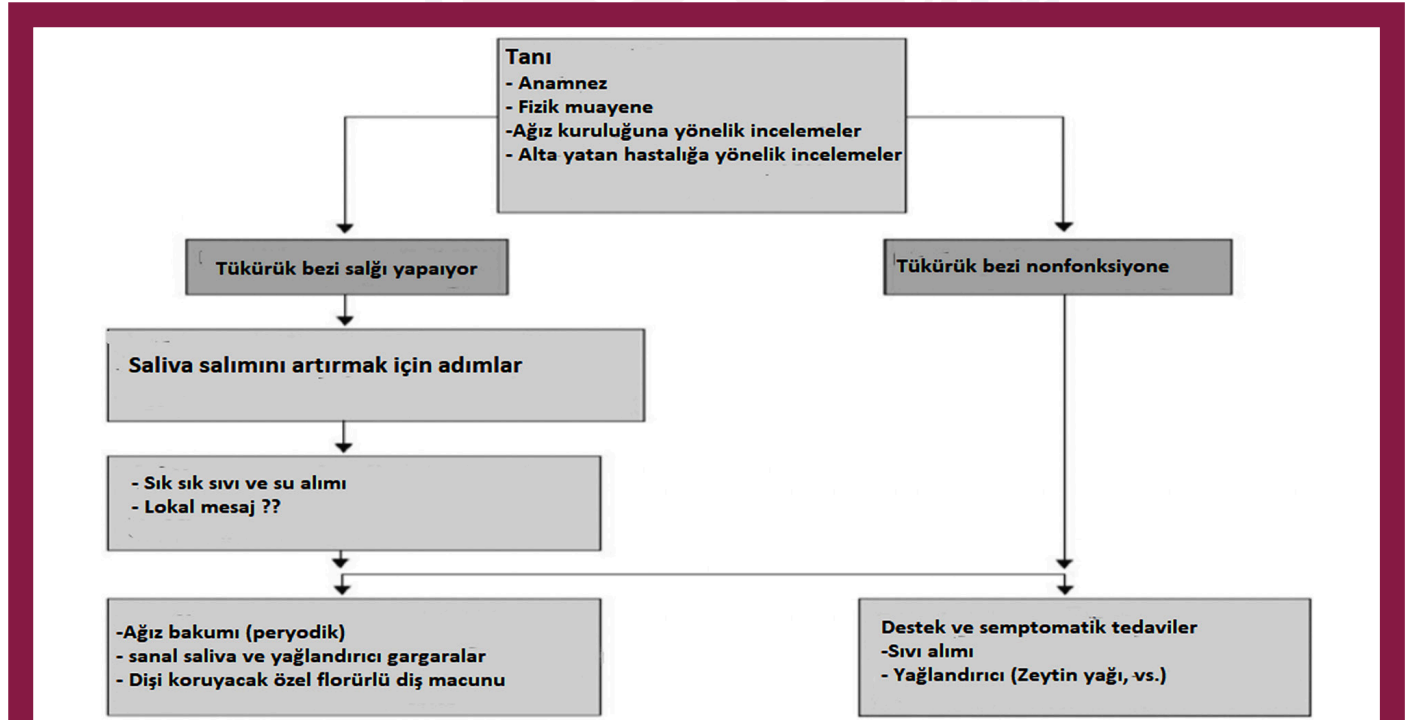
## ETİYOLOJİ

Ağız kuruluğu, tükürük bezlerini etkileyen ilaçların yan etkisi olarak ortaya çıkan yaygın bir durumdur. Ağız kuruluğuna neden olabilecek bazı ilaçlar: Antidepresanlar (özellikle trisiklik antidepresanlar), seçici serotonin geri alım inhibitörleri (özellikle benzodiazepinlerle kombine edildiğinde), diüretikler, antihipertansif ilaçlar, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, oral antidiyabetik ilaçlardır.

## KLİNİK

Hastanın kliniğine bakıldığında şikayetlerinin ne olabileceğine dair irdelememiz gereken bazı hususlar vardır (anket). Hastaya sorulması gereken 11 soru mevcuttur. Bu 11 soruya hasta cevap vererek sorgulanıp puanlandırılır.

1. Ağızımın kuruduğunu hissediyorum.



Şekil 1.

2. Kuru gıda yerken zorlanıyorum.
3. Gece su içmek için uyanıyorum.
4. Yemek yerken ağız kuruluğu hissediyorum.
5. Yiyecekleri yutmaya yardımcı olması için sıvı içeceğe ihtiyaç duyarım.
6. Ağız kuruluğunu gidermek için şeker emiyorum.
7. Bazı yiyecekleri yutmakta zorlanıyorum.
8. Derimin kuruduğunu hissediyorum.
9. Gözlerimin kuruduğunu hissediyorum.
10. Dudaklarımın kuruduğunu hissediyorum.
11. Burnumun içinin kuruduğunu hissediyorum.

Bu 11 sorunun puanlanmasında; hayır = 1, çok nadir = 2, nadiren = 3, oldukça sık = 4, çok sık = 5 puan olarak değerlendirilir. Skor 11 hafif ağız kuruluğuna işaret ederken, skor 55 şiddetli ağız kuruluğunu gösterir.

### AYIRICI TANI

Kserostomi ayırıcı tanısında akla gelmesi gereken ayırıcı tanılar şunlardır:

- Tükürük bezi aplazisi ya da agenezisi.
- Sjögren sendromu; otoimmün ve tüm ekzokrin glandların tutulduğu sistemik, kronik seyirli bir hastalıktır.

- Diabetes insipidus (Dİ); antidiüretik hormonun (ADH) yetersiz salınımı (santral Dİ) ya da ADH'ye bağlı renal tübülüslerde yetersiz yanıt (nefrojenik Dİ) şeklindedir. Herediter ya da akkiz olabilir. Hastada poliüri (2-6 L/gün) olur.
- Diabetes Mellitus; insülin bağımlı ve insülin bağımlı olmayabilir. Kan şekeri yüksekliği ile karakterizedir.
- Hipotiroidi; tiroid bezinin az çalışmasıdır.
- Psikiyatrik hastalıklar (anksiyete, depresyon, vs).
- Dehidratasyon; sıvı alım azlığı ya da sıvı atılım fazlalığına bağlı olabilir.

### TEDAVİ

Asıl tedavi altta yatan sebebi ortadan kaldırmaktır. Semptomatik tedaviler: Sık sık su içilmesi, spreyler, kuru ve sert gıdalardan uzak durulmasıdır.

### KAYNAK

Böyük B. Ağız kuruluğu, Semptomlar ve Klinik Durumlar. In: Taşçı Al, editör. Noebel Tıp Kitabevleri, İstanbul; 2019.



# POLİDİPSİ

Prof. Dr. Ömür Tabak

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

## PRİMER POLİDİPSİ

Polidipsi aşırı susama ve artmış sıvı alımı demektir.

Aşırı sıvı alımı ve vücut suyunda artışın sonucunda aşağıdaki parametreler azalır:

- Plazma osmolaritesi veya sodyum,
- AVP sekresyonu,
- Üriner konsantrasyon.

## Primer Polidipsi

- Edinsel,
- Psikojenik,
- Şizofreni,
- Obsesif kompulsif bozukluklar,
- Dipsojenik (aşırı susama),
- Granulomlar (sarkoidoz),
- Enfeksiyöz (tüberküloz menenjit),
- Kafa travması,
- Demiyelinizan hastalıklar (multipl skleroz),
- İlaçlar,
- İdiyopatik.

## POLİÜRİ

Poliüri genellikle yetişkinde 3 L/gün'den fazla idrar çıkartmak anlamına gelir.

İdrara sık çıkma veya gece idrara çıkma gibi daha sık görülen şikayetlerden ayırt edilmelidir.

## Poliüri Nedenleri

Poliürinin sebebi solüt (osmotik) diürez ya da su diürez olabilir. En sık görülen osmotik diürez sebebi diabetes mellitus hastalarında görülen glukozun indüklediği diürezdir.

Üç majör poliüri sebebi büyük miktarda dilüe idrar (idrara osmolalitesi sıklıkla 250 mosmol/kg altında) çıkışına neden olan su diürez:

- Primer polidipsi,
- Santral diabetes insipidus (DI),
- Nefrojenik DI.

## Solüt (Osmotik) Diürez

Başlıca solüt diürece bağlı poliüri nedenleri:

- Glukozüri - genellikle diabetes mellitus hastalarında görülen hiperglisemiden kaynaklanır.
- Üre diürez - akut böbrek hasarı iyileşen hastalarda görülür.
- Sodyum diürez - sıklıkla yüksek miktarda intravenöz salin verilmesi ya da bilateral idrar yolu obstrüksiyonu açılması sonrası oluşur.
- İdrar osmolalitesi: >400 ila 600 mosmol/kg

## Diabetes Mellitus

Polidipsi, hiperglisemiden dolayı artmış serum osmolalitesi ve hipovolemiden dolayı oluşur. Hipovolemide rağmen, hastalarda kuru mukoza veya azalmış deri turgoru gibi klasik belirtiler olmayabilir.

T1DM, esas olarak mutlak insülin yetersizliğinden kaynaklanırken T2DM, insülin direncine bağlı relatif insülin yetersizliğinden dolayı oluşur. T1DM, diğer diyabet nedenlerinden (T2DM gibi) klinik prezentasyon ve laboratuvar testleriyle ayırt edilir.

## Su Diürez

Primer polidipsi, santral DI ve nefrojenik DI çok miktarda dilüe idrar çıkartmayla ilişkilidir.

Primer polidipside, poliüri artmış su alımına uygun bir cevap olurken diabetes insipidustaki su kaybı uygunsuzdur.

## Primer Polidipsi

Primer polidipsi (psikojenik polidipsi) su alımında artışla karakterizedir. Genelde orta yaş kadınlarda ve psikiyatrik hastalığı olanlarda (ağız kuruluğu hissi veren fenotiazin alanlar) görülür.

Primer polidipsi aynı zamanda, sarkoidoz gibi infiltratif hastalıkta olduğu gibi, direkt susama merkezini etkileyen hipotalamik lezyonlarla indüklenebilir.

## Santral DI

Santral DI (nörohipofizyal veya nörojenik DI) ADH sekresyonunda yetersizlik sonucu oluşur.

Bu durum sıklıkla idiyopatik (ADH-üreten hücrelere muhtemelen otoimmün hasara bağlı) veya travma, hipofizer cerrahi, hipoksik veya iskemik ensefalopatiyle indüklenebilir.

Nadiren ailesel olgular tanımlanmıştır.



### Nefrojenik DI

Nefrojenik DI normal ADH sekresyonu fakat onun su muhafaza etme etkisine karşı değişik derecelerde renal direnç sonucu oluşur.

Daha sık olarak yaşlılarda veya altta yatan böbrek hastalığı olanda maksimum konsantrasyon becerisinde azalma vardır.

Bununla birlikte idrar çıkışında semptomatik artış yapacak kadar ağır değildir.

### Nefrojenik DI

Çocuklukta görülen nefrojenik DI daha çok kalıtsaldır. En sık görülenler:

- X'e bağlı kalıtsal nefrojenik DI (ADH reseptör V2'yi kodlayan AVPR2 genindeki mutasyonlara bağlı).
- Otozomal resesif ve dominant nefrojenik DI (*Aquaporin-2* genindeki mutasyonlara bağlı).
- Yetişkinde görülen nefrojenik DI hemen hemen her zaman edinseldir; kronik lityum kullanımı ve hiperkalsemi en sık poliüri yapacak kadar ağır sebeplerdir.

### Sebebi açık değilse

Solüt diürezde idrar çıkışında artış ve konsantrasyon idrar çıkışı vardır. Primer polidipsi uygun bir şekilde dilüe idrar çıkışı oluşturur. Aksine, santral DI ve nefrojenik DI ise relatif dilüe idrar çıkışında uygunsuz artışla ilişkilidir.

Plazma sodyum konsantrasyonu ve idrar osmolalitesi ölçümü bu hastalıkları ayırmada yardımcı olabilir:

- Düşük plazma sodyum konsantrasyonu ve düşük idrar osmolalitesi (örneğin plazma osmolalitesinin yarısından az) primer polidipsiye bağlı aşırı su yüklemesinin göstergesidir.
- Yüksek plazma sodyum konsantrasyonu osmotik diürez veya özellikle eğer idrar osmolalitesi plazmadan düşüğe DI işaret eder.
- Normal plazma sodyum konsantrasyonu teşhiste yardımcı olmaz ama, eğer poliürili hastada idrar osmolalitesi 600 mosmol/kg'den fazlaysa, DI teşhisi dışlanır ve poliüri sebebinin solüt (osmotik) diürez olduğunu gösterir.

### Normal Serum Sodyumlu Hastalar

- Poliürük ve normal serum sodyumu olan hastada incelemede ilk adım solüt ve su diürezini ayırımı yapmaktır.
- Su diürezini olan hastalara su kısıtlama veya hipertonic salin infüzyonu gerekir ki serum sodyumu konsantrasyon idrar olması için vazopressini uyaracak kadar yüksek (>145 mEq/L) olsun.
- Serum sodyumu >145 mEq/L olduktan sonra, primer polidipsiyi DI'dan ayırmak ve DI sınıflaması yapabilmek için iki seçenek var: Desmopressin uygulamadan önce ve sonra idrar osmolalitesi ölçmek ki bu bizim pratikte de en çok kullandığımız yöntemdir. Plazma vazopressin düzeyini ölçmek; bununla birlikte vazopressin için güvenilir tahliller nadiren bulunur.

### İleri Testler

İdrar osmolalitesi >600 mosmol/kg - normal serum sodyumlu hastaların solüt diürezini vardır. Bunun sebebi sıklıkla öyküden bulunabilir. Su kısıtlama ve desmopressin testi bu hastalarda gerekmez.

İdrar osmolalitesi 300 - 600 mosmol/kg - bu hastalarda solüt diürez, primer polidipsi veya DI olabilir.

İdrar osmolalitesi <300 mosmol/kg - düşük idrar osmolaliteli poliürük hastalarda primer polidipsi veya DI olabilir. Bu hastaların çoğu, su kısıtlama testine tabi tutulur; gerekirse primer polidipsiyi DI'dan ayırt etmek ve DI sınıflaması yapabilmek için desmopressin testi de gerekir. Su kısıtlama testi başarısız olursa ya da uygulanamazsa hipertonic salin kullanılabilir. Bununla birlikte nefrojenik DI nedeni aşikarsa su kısıtlama testi gereksiz olabilir:

- Bilateral idrar yolu obstrüksiyonu - obstrüksiyonun düzelmesiyle oluşan poliüri çözümü nefrojenik DI teşhisini onaylar; eğer obstrüksiyon kronikse, desmopressin testine (su kısıtlaması olmadan) cevabı değerlendirerek teşhis konulabilir.
- Persistan hiperkalsemi - hiperkalseminin düzelmesiyle oluşan poliüri çözümü ya da desmopressin testine (su kısıtlaması olmadan) cevabı değerlendirerek nefrojenik DI teşhisi konulabilir.
- Otozomal dominant veya X'e bağlı kalıtsal nefrojenik DI aile öyküsü olan hastalarda poliüri erken yaşta başlar - desmopressin testine (su kısıtlaması olmadan) cevabı değerlendirerek ya da genetik testle nefrojenik DI teşhisi konulabilir.

### Su Kısıtlama (veya Hipertonik Saline) Testi

Teşhis belli değilse, su kısıtlama ya da hipertonic salin testiyle serum sodyumu ve plazma osmolalitesini yükselterek hastalar değerlendirilebilir.

Genelde, hipertonic salin sadece eğer su kısıtlama testi başarısız (sıklıkla primer polidipsi veya parsiyel DI) olursa ya da yapılamazsa kullanılabilir.

Serum sodyum >145 mEq/L ve serum osmolalitesi >295 mosmol/kg ulaşıldığında; primer polidipsi ve DI ayırımı, DI tipi için genelde eksojen ADH verilir.

### AMAÇ

- Su kısıtlama ve/veya hipertonic salin testiyle serum sodyumu >145 mEq/L ve serum osmolalitesi >295 mosmol/kg ulaştırılması santral DI ve primer polidipsiyi ayırtetmede önemli; serum sodyumunu yükseltmeden önce basitçe eksojen ADH vermek iki durumu ayırmayacak çünkü ikisinde de submaksimal plazma ADH seviyeleri görülür ve iki durum da desmopressin tedavisine yanıt verebilir.
- Böylece, serum sodyumu >145 mEq/L ve serum osmolalitesi >295 mosmol/kg olana veya idrar osmolalitesi normal bir değere

(yaklaşık olarak 700 mosmol/kg veya daha fazla) ulaşana dek su kısıtlama ve/veya hipertonic salin testine devam edilir.

### Desmopressin Cevabını Yorumlamak

- Desmopressin uygulandıktan sonra, idrar osmolalitesi ve hacmi 2 saat boyunca her 30 dakikada bir ölçülür.
- Santral DI genelde parsiyel olur ve bu nedenle plazma osmolalitesi yükseldikçe hem ADH salınımı hem de idrar osmolalitesi artabilir. Desmopressin idrar osmolalitesini komplet santral DI'da iki kattan fazla (idrar çıkışında eş azalmayla) parsiyel santral DI'da ise daha az oranda artırabilir.

### Desmopressin Cevabını Yorumlamak

- Nefrojenik DI'da da su kısıtlamaya cevap olarak idrar osmolalitesi artabilir. Plazma osmolalitesindeki artış ADH salınımını uyarır; edinsel nefrojenik DI hastalarının çoğu kısmen ADH'ye dirençli oldukları için idrar osmolalitesinde hafif artış olabilir. Eksojen desmopressin (plazma seviyeleri 5-10 kat) verilmesi:
- İdrar osmolalitesinde hiç ya da minimal artış (<15%) tam nefrojenik DI.
- İdrar osmolalitesinde biraz (45%'e kadar) artış parsiyel nefrojenik DI.
- Santral DI hastaları desmopressin verilince genelde 300 mosmol/kg veya daha fazla idrar osmolalitesine ulaşır; semptomatik edinsel nefrojenik DI hastalarında ise desmopressin sonrası osmolalite artışıyla (300 mosmol/kg'nin altında) tipik olarak persistan dilüe idrar olur.

### Hipernatremili Hastalar

- Solüt diürez ve DI ayrımı - Hipernatremik poliürili hastalarda DI, solüt diürez veya bazılarında iki durum da görülebilir. Primer polidipsi değerlendirmeye alınmaz çünkü bu hastalar normonatremik ya da hyponatremik olur.
- Hipernatremik poliürili hastalarda DI ve solüt diürez ayrımı idrar osmolalitesine dayanır.
- 300 mosmol/kg'den az idrar osmolalitesi olan hipernatremik hastalar DI tanısı alır.

### Hipernatremik hastalarda diabetes insipidus sınıflaması

- Genellikle desmopressin (10 mcg nazal veya 2-4 mcg subkütan ya da intravenöz) verilip idrar osmolalitesine 2 saat boyunca her 30 dakikada bir bakılarak yanıt değerlendirilir:

Komplet nefrojenik DI - idrar osmolalitesinde artış yok (<300 mosmol/kg)

Parsiyel nefrojenik DI - idrar osmolalitesinde biraz artış (%45'e kadar) (300 mosmol/kg'nin altında)

Komplet santral DI - idrar osmolalitesinde %100'den fazla artış

Parsiyel santral DI - idrar osmolalitesinde %15-50 artış (>300 mosmol/kg)

### Hiponatremili hastalar

- Poliürik hastada düşük plazma sodyum konsantrasyonu ve düşük idrar osmolalitesi (örneğin plazma osmolalitesinin yarısından az) çoğunlukla primer polidipsiye bağlı aşırı su yüklemesinin göstergesidir.
- Eğer hastada hiponatremi ve yüksek idrar osmolalitesi varsa, osmotik olarak aktif madde (glukoz veya mannitol) vardır; hyperosmolar hyponatremia ve osmotik diürez.
- Hiperglisemi teşhisi basittir ve mannitol infüzyonu öyküden anlaşılır.

## SONUÇ

- Polidipsi aşırı susama ve su alımında artış anlamına gelir.
- Polidipsi primer ya da sekonder sebeplere bağlı olabilir.
- Primer nedenler psikojenik veya dipsojeniktir.
- Polidipsi, poliüriyle birlikte görülür.
- Poliüri, osmotik diürez (kontrol edilemeyen diabetes mellitus) ve su diürezi (primer polidipsi, santral DI, nefrojenik DI) şeklinde olabilir.

## KAYNAKLAR

1. Abaoğlu - Aliksyan. Semptomdan Teşhise. 10. baskı. İstanbul Filiz Kitap Yayınevi; 2000:1513.
2. Harrison TR. Harrisons İç Hastalıkları. 17. baskı. İstanbul, Nobel Kitabevi; 2013:273.
3. Andreoli, Carpenter, Grigas, Benjamin. Cecil Essentials of Medicine. 7. baskı. Nobel Tıp Kitabevi; 2008:645.

# TERLEME DEĞİŞİKLİKLERİ

Prof. Dr. Ömür Tabak

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

## GİRİŞ

### Gece Terlemesi veya Yaygın Hiperhidrozlu Hastanın Değerlendirilmesi

#### Tanım

- Fazla terleme ya da yaygın hiperhidroz, vücut sıcaklığını kontrol etmeye yetecek kadarın üstünde ter sekresyonu.
- Primer (idiyopatik) veya sekonder (altta yatan nedene bağlı).
- Primer fokal hiperhidroz: vücudun belli yerlerinde görülür: Çoğunlukla aksilla, avuç içi ve tabanlar.
- Gece terlemeleri: uykuda görülür ve ağırlık derecesi ılımlı terlemeden yatak çarşaflarını ıslatacak kadar sıırılsıklam terlemeye kadar değişebilir.
- Sıcak basması (hot flashes) ve kızarma (flushing) ilişkili terlemeyi yaygın hiperhidroz ve gece terlemelerinden ayırt etmek zor olabilir.

### Primer Fokal Hiperhidroz

#### Tanım

- Fizyolojik olarak termoregülasyon için ihtiyaç duyulandan daha fazla terlemedir. Genelde kronik idiyopatik (primer) bir durumdur; bununla birlikte sekonder medikal durumlar ya da ilaçlar dışlanmalıdır. İdiyopatik hiperhidroz vücudun bazı bölgelerinde görülürse primer fokal hiperhidroz olarak tanımlanır. Çoğunlukla aksilla, avuç içi ve tabanları etkiler. Yüz, kafa derisi, inguinal ve meme altı bölgelerde de görülebilir.

Konsensusun önerdiği teşhis kriterleri:

- Fokal, gözle görülür, herhangi bir neden olmadan en az 6 aydır devam eden aşırı terleme,

Artı aşağıdakilerden en az ikisi:

Bilateral ve nispeten simetrik,

Günlük aktiviteleri bozan,

Haftada en az bir defa,

25 yaşından önce başlangıç,

İdiyopatik hiperhidroz aile öyküsü,

Uykuda fokal terleme.

Primer fokal hiperhidroz hastalarında bölgesel terleme olurken tüm vücuda yayılan terleme farklı bir etiyojolojiyi düşündürür.

Sekonder hiperhidroz, genel terlemenin en sık sebebi fazla sıcaklıktır. Sistemik hastalıklar ya da ilaçlara bağlı olabilir. Primerin aksine, yetişkinlerde hem uyanık hem de uykuda terleme görülür.

- Önceden spinal kord hasarı olan hastalarda yaygın terleme sonradan görülebilir.

- Gustatuvar terleme (dudaklar, burun ve alında hafif terleme) sıcak, baharatlı yiyecek tüketiminde görülür.

Renkli ter: Kromhidrosis apokrin bezlerin salgıladığı seyrek görülen, idiyopatik, non-hiperhidrotik durumdur (örneğin sarı, mavi, yeşil veya siyah). Yüzde (özellikle yanaklarda), aksilla, kasık ve diğer bölgelerde görülebilir.

#### Flushing

- Eritemin eşlik ettiği sıcaklık hissidir: genellikle yüzde görülür fakat boyun, kulaklar, göğüs, epigastrium ve kollarda da görülebilir.

- Vazodilatasyona sekonder artmış kan akımı sonucu oluşur.
- En sık görülen etiyojiler
- Ateş, hipertermi, menopoz, emosyonel kızarma veya rosacea.
- Eksojen ajanlar (ilaçlar, alkol, yiyecek) veya sistemik hastalıklardan dolayı endojen hormonlar.

## EPİDEMİYOLOJİ VE ETİYOLOJİ

- Hiperhidroz prevalansı: %1-5
- Primer palmar hiperhidroz tanısıyla torakoskopik simpatektomi tedavisi olan hastalarda yapılan bir çalışmada 58 hastadan 49'unda aile öyküsü vardı ve 20 kişilik kontrol grubunun hiçbirinde yoktu ki bu da genetik yatkınlığı açıklanmaktadır.

## PATOGENEZ

Terleme termoregülasyona, deri hidrasyonuna, sıvı ve elektrolit balansına yardımcı olur.

İnsanlarda 3 tip ter bezi vardır: Ektrin, apokrin ve apoekrin.

Apoekrin bezler aksiller hiperhidrozda rol almasına rağmen, ektrin ter bezleri hiperhidrozdan sorumludur.

Ekrin ter bezleri.

Primer fonksiyonları, terin buharlaşması ile oluşan soğumanın sağladığı termoregülasyondur.

Vücudun en çok avuç içi, tabanlar ve daha az olarak aksillada bulunur.

Yüz, göğüs ve sırtta terleme genelde sıcak uyarısıyla, avuç içi ve tabanlardaki terleme ise emosyonel stress ile ilişkilidir.

### Medikal Öykü

Terleme karakteri.

Ateş.

Tüberküloz için risk faktörleri.

Lenfadenopati veya bilinen malignite öyküsü.

HIV için risk faktörleri.

Bakteriyel enfeksiyon için değerlendirme.

Coğrafik enfeksiyon riski.

Hormonal (estrogen and androgen) durum.

Diğer endokrin semptomlar.

İlaçlar.

Nörolojik öyküsü.

### Fizik Muayene

- Genel görünüm,
- Beslenme durumunu sorgula,
- Sıcaklık, kalp hızı, kan basıncı ve ağırlık (şimdiki ağırlıkla öncekini mukayese et),
- Muayene sırasında terleme varsa, terleme derecesi ve lokasyonu; ve flushing,
- Lenf nodu muayenesi,
- Pamukçuk için orofarinks muayenesi, peteşi ve solgunluk için muköz membranlar.

### Fizik Muayene

- Ekzoftalmi için gözler,
- Canlı periferik refleksleri kontrol et,
- Nodül için tiroid muayenesi.

### Fizik Muayene

- Yeni gelişen üfürüm için kalp muayenesi,
- Endokardit için deri ve tırnaklar.

### Fizik Muayene

- Kitle ya da splenomegali için karın muayenesi,
- Akciğer seslerinde değişiklikler,
- Medikal öyküde belirtilmişse nörolojik muayene.

### Spesifik bir etiyoloji düşündürülen öykü ve muayenesi olan hastalar

- Tüberküloz (TB) düşünülürse;  
TB deri testi veya interferon-gamma release assay,  
Göğüs röntgeni,  
Balgam (EZN boyası).

### Spesifik bir etiyoloji düşündürülen öykü ve muayenesi olan hastalar

- Lenfoma düşünülürse;  
Lenf nodu görüntüleme ve biyopsisi,  
Uygun kan testi,  
Kemik iliği biyopsisi,  
Sıtmanın endemik olduğu yere seyahat,  
Işık mikroskopunda kalın damla,  
• Kene ısırığı öyküsü  
Kene kaynaklı hastalığın endemik olduğu yere seyahat,  
Işık mikroskopunda kalın damla (babesiosis),  
• Serolojik testler  
Ehrlichiosis, anaplasmosis ve Lyme hastalığı.

### Spesifik bir etiyoloji düşündürülen öykü ve muayenesi olan hastalar

- Hormon eksikliğiyle ilgili terleme,  
Testosteron azaltma tedavisi  
Menopoz  
Sıcak basması (Hot flashes)  
Serum follicle-stimulating hormone (FSH)  
• Eğer hasta terleme yapan bir ilaç alıyorsa  
Azaltılmalı ya da kesilmeli  
Hastada ateş tek bulgu ise;  
Eğer öykü veya muayeneden spesifik bir etiyoloji düşünmüyorsa fakat ateş dokümanite edildiyse; okült enfeksiyon VEYA malignite Nedeni bilinmeyen ateş (FUO) açısından inceleme

### Spesifik etiyoloji ve ateş yok;

- Eğer öykü veya muayeneden spesifik bir etiyoloji düşünmüyorsa ve ateş dokümanite edilmediyse bir dahaki aşama terlemenin karakteridir.
- Az terleme - bu hastalarda ek bir inceleme veya tedavi gerekmez; ateşleri ve terlemeleri artarsa ya da kilo kaybı gibi yeni bir belirti ortaya çıkarsa tekrar inceleme yapılır.
- Sırlıksız terleme - ateşi olmayıp aşırı terleyen hastalar için ileri inceleme gerekir; immünoşüpre hastalarda malignite ya da enfeksiyona rağmen ateş olmayabilir.

### Değerlendirme

- İlk değerlendirme
- TB (göğüs röntgeni, TB deri testi veya interferon-gamma release assay).
- Tam kan sayımı (CBC).
- Thyroid-stimulating hormone (TSH).
- HIV seroloji.
- C-reaktif protein (CRP).
- İdrar tahlili, karaciğer fonksiyon testleri.
- Kan kültürleri.
- Eğer bunlar normale;
- Bilgisayarlı tomografi (CT-göğüs, abdomen ve pelvis): lenfoma, solid tümör veya abse için

### Değerlendirme

- Eğer yukarıdaki testler normale ve aşırı terleme devam ediyorsa;
- Transtorasik ekokardiyogram (Kültür negatif endokardit).
- Eğer bu aşamada da teşhis konmadıysa ve aşırı terleme devam ediyorsa;
- Kemik iliği biyopsisi.
- Eğer sebep bulunamadıysa ve 8 hafta ötesinde terleme devam ediyorsa (başka belirti olmasa bile), 24 saatlik idrar toplanır: 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA), metanephrine ve katekolaminler (karsinoid ve feokromasitoma)

### AYIRICI TANI

#### Enfeksiyonlar

Tüberküloz, HIV enfeksiyonu, bakteriyel enfeksiyonlar: endokardit, osteomyelit, ve piyojenik apse, Bruselloz, Malarya.

#### Maligniteler

Lenfoma (Hodgkin ve non-Hodgkin)  
Solid (non-hematolojik) maligniteler: prostat kanseri, renal hücreli karsinom, germ hücreli tümörler, tiroidin ilerlemiş medüller karsinoması).

#### İlaçlar

Antidepresanlar, Kolinerjik ajanlar, Hipoglisemik ajanlar, Östrojen/androgen modulating ajanlar.

### Ayırıcı Tanı

#### Endokrin nedenler

Menopoz, Hipertiroidizm, Feokromasitoma, Karsinoid sendrom, İnsülinoma, Akromegali.

#### Menopozda olan sıcak basmaları

- Kadınların %80'inde görülür. Fakat sadece %20-30 tedaviye ihtiyaç duyulur. Çoğunluk bir seneden fazla bu semptomu yaşamaya devam eder. Tipik olarak göğüste ve yüzde başlayıp hızlıca vücuda yayılır.
- Gece görüldüğü zaman kadınlar "gece terlemesi" (night sweats) olarak tanımlar.
- Hafif olgular tedaviye ihtiyaç duymaz. Daha ağır semptomları olanlara (meme kanseri olmayan ya da kardiyovasküler hastalık olmayan), düşük doz östrojen+progesteron tedavisi önerilir. Hormon replasman tedavisi alamayacak olan kadınlara paroxetine (tamoxifen almıyorsa) veya citalopram verilebilir.

### Ayırıcı Tanı

#### Nörolojik nedenler

Otonomik disrefleksi, syringomyeli.

#### Uyku bozuklukları

Obstrüktif uyku apnesi (OSA), yaklaşık hastaların %33'ü haftada 3 kez gece terlemeleri bildirmiş; tedaviyle (CPAP) %12'ye gerilemiştir.

#### Diğer nedenler

Gastro özafajiyal reflü, temporal arterit, diabetes insipidus, sarkoidoz, ve miyaljik ensefalomyelit/kronik halsizlik sendromu.

### SONUÇ

- Terleme can sıkıcı bir durumdur.
- Çoğunlukla altta yatan bir hastalık bulunmaz.
- Etiyolojide tüberküloz, hipertroidi ve hipoglisemiye neden olan nedenler ön planda aklımıza gelmelidir.

### KAYNAKLAR

1. Abaoğlu - Aliksayan. Semptomdan Teşhise. 10. baskı. İstanbul, Filiz Kitabevi; 2000:227.
2. Andreoli, Carpenter, Grigas, Benjamin. Cecil Essentials of Medicine. 7. baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi; 2008:1066.



# BULANTI VE KUSMAYA YAKLAŞIM

Prof. Dr. Mustafa Kaplan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

## GİRİŞ VE TANIM

Bulanti, kusma isteğinin subjektif duygusudur. Mide, bağırsak, göğüs ve karnı ilgilendiren duvar kaslarının kontraksiyonundan kaynaklanmaktadır. Mide ve bağırsak içeriklerinin ağız yoluyla dışarı atılması ise kusmadır (1).

## ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Kusma merkezi beyin sapındadır. Bağırsak, farenks, göğüs ve karın duvarından gelen nöromusküler uyarılardan etkilenmektedir. Bulantının temelini teşkil eden mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Fakat bulanti bilinçli algı içerdiği için beyin korteksini de ilgilendirdiği sonucuna varılmaktadır. Bulanti esnasında temporofrontal kortikal hareketliliğin tespit edilmiş olması bu durumu desteklemektedir. Birçok beyin sapı çekirdekleri nükleus solitarius, vagal ve frenik çekirdekler, solunumu düzenleyen medüller çekirdek, yüz ve farenks hareketlerini kontrol eden santral merkezler kusmanın başlamasını koordine ederler. Bu koordine sistemin uyarılmasından sonra göğüs ve torakal kaslar kasılmakta böylece gastrik içerik dışarı atılarak kusma gerçekleşmiş olmaktadır. Kusmayı uyarıcı pek çok faktör bulunmaktadır. Stres yaratan düşünce ve hoş olmayan kokularla başlayan bulanti hissi beyin korteksinden başlamaktadır. Yine hareket ilişkili kusmalar çoğu zaman iç kulak merkezli mekanizmalardan kaynaklanır. Gastrik irritasyon ve bazı antineoplastik ajanlar vagal sinir üzerinden kusmayı başlatır. Birçok emetik ilaç, üremi, hipoksi, ketoasidoz, bakteriler ve toksinler meduller çekirdekteki postrema bölgesini yani - kemoreseptör trigger zon- üzerinde etkilidir. Bu zon 5 HT3 (serotonin), M1 (muskarin), H1 (hismanin), D2 (dopamin) reseptörleri açısından oldukça zengindir. Kusmanın optimal yönetimi için bu gidiş yolları ayrıntılı olarak ele alınmalıdır. Kusma indüksiyonunu yapan nörotransmitterler bu anatomik alanlar için seçicidir (1).

## KLİNİK

Kusmaya neden olabilecek çok neden olduğundan ancak iyi bir anamnez ile tanıya yaklaşmanız mümkündür. Son birkaç gündür olan kusmalar daha çok gastroenterit, ilaç toksikasyonu, pankreatit, kolesistit gibi akut patolojileri düşündürür. Daha

yavaş başlayan ve kusma olmadan gelişen bulantılar daha çok gastroparezi, ilaçlar, metabolik hastalıklar ve gastroözefagial reflü durumlarında görülür. Akut kusması olan hastaların tanısı konulması açısından hızlıca değerlendirilmesi gerekir. Mekanik obstrüksiyon, perforasyon veya peritonit gibi acil bir durumu mevcut mu? Hastanın eşlik eden dehidratasyon, elektrolit bozukluğu ya da hastane yatışını gerektiren bir durumu var mı? Hastaya acil radyolojik bir görüntüleme yapılması gerekiyor mu? Bu soruların hepsi hızlıca cevaplanmalıdır. Kronik kusmalar ise sıklıkla bir ayı bazen daha da uzun süreyi kapsayan kusmalardır. Etiyolojileri ayrıntılı tetkik gerektirecek kadar genişler. İlaçlar ve iyatrojenik nedenler anamnezde sıklıkla ortaya konulur. Eğer semptomlar obstrüksiyonu düşündürüyor ise hızlıca radyolojik görüntüleme yapmak gerekir. Kısmi ya da persistan obstrüksiyonu ayırt etmek bazen zor olabilir. Bazen laparotomi dahi gerekebilir. Yine mide veya duodenum ülserleri de kronik bulantiye yol açabilir. Bu durumun aydınlatılması için endoskopi yapmak gerekebilir. Eğer kronik kusmadan gastrointestinal patolojiler dışlandı ise sistemik hastalıklar, santral sinir sistemi ve psikolojik faktörler de düşünülmelidir. Tüm araştırmalara rağmen bulanti kusmanın nedeni bulamayabilir, bazen bu durumlarda altta yatan nedeni tetkikler de kendini gösterebilir (2).

## LABORATUVAR BULGULARI

Uzun süre devam eden kusmalarda çoğu zaman eşlik eden dehidratasyona ek hipotansiyon, metabolik alkaloz saptanmaktadır. Süreç uzadıkça dehidratasyonun derinleşmesi ile prerenal böbrek yetmezliği gelişerek üre, kreatinin artışı ve metabolik asidoz görülebilmektedir. Pankreas ve safra yolu patolojilerinde pankreas enzimleri ve karaciğer fonksiyon testlerinde artış görülebilmektedir. Endokrin, romatolojik ve onkolojik nedenlerde gerekli serolojik markerlar ve hormonlar tanıyı destekleyici olabilmektedir (1).

## AYIRICI TANI

Kusma epizodlarının özellikleri ayırıcı tanıda oldukça önemlidir. Sabah uyanmayla başlayan kusmalar da gebelik, üremi, kafa içi basıncını artıran patolojilerle ilişkilidir. Yemekle tetiklenen kusmalar psikojenik nedenleri, yemekten birkaç saat sonra

olan kusmalar da mide çıkış yolu obstrüksiyonu, gastroparezi ve motilite bozukluklarını düşündürmelidir. Bulantısız başlayan, eşlik eden baş ağrısı olan kusmalar ise kafa içi basınç artışına sebep olabilecek santral patolojiler akla gelmelidir.

Kusmanın içeriği de etiyoloji hakkında fikir verir. Sindirilmemiş gıdaların ağzına gelmesi akalazyza, özefagus darlığı ve Zenker divertikülü gibi özefagal patolojileri düşündürür. Kusmada safra varsa çoğu zaman mide çıkışı obstrüksiyonu ekarte edilir. Fekoloid içerik yani kolon içeriğinin kusulması gastrokolik fistül, kolon obstrüksiyonu ya da midenin uzun süreli tıkanıklıklarında aşırı bakteriyel çoğalmaya bağlı olabilir. Tüm bu ipuçları doğrultusunda bulantı kusma nedenlerini üç başlıkta toplayabiliriz (2).

### 1. Gastrointestinal nedenler

Pilorda ya da alt gastrointestinal sistemde gelişen obstrüksiyonlarda çoğu zaman radyolojik tanı yöntemleri yardımcı olmaktadır. Bulantı kusmaya ile birlikte gaz gaita çıkışında da azalma eşlik eder. Uzun süre immobilizasyon ya da yakın zamanda hızlı gelişen kilo kaybı olması durumunda superior mezenter arter sendromu düşünülebilir.

Enterik enfeksiyonlar özellikle *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus* ishale eşlik eden yoğun bulantı ile seyreder. Viral enfeksiyonlardan CMV ve HSV özellikle immün yetmezlikli kişilerde düşünülmelidir.

Pankreatit, kolesistit, apendisit ve hepatit gibi gastrointestinal sistem ilişkili inflamatuvar hastalıklar çoğu zaman kendilerine özel laboratuvar bozukluklar ve radyolojik görüntülemeler ile kendilerini gösterirler.

Gastroparezi, intestinal psödoobstrüksiyon, fonksiyonel dispepsi gastrointestinal sistemin sensorimotor bozukluklarıdır. Çoğu zaman mikrobiyal bir süreçle tetiklenmekle birlikte kimi zaman idiyopatik de olabilirler.

Bilier kolik gibi karın ağrısı ile giden pek çok durum bulantıyı zaman zaman kusmayı da tetiklemektedir (1).

### 2. Gastrointestinal sistem dışı nedenler

Akut myokard sendrom, konjestif kalp yetmezliği bulantı kusmanın kardiyak kaynaklı nedenleridir. Özellikle posterior myokard enfaktus bazen sadece bulantı kusma ile klinik gösterebilir.

Hareket ilişkili bulantı kusmada, araç tutmasında iç kulakla ilişkilendirilebilir.

İntrakraniyal kitleler, apse, beyin omurilik sıvısı akışını bozan obstrüktif durumlar bulantı eşlik etsin etmesin önemli kusma nedenleridir.

### 3. Metabolik, Farmakolojik ve Diğer Nedenler

Psikolojik nedenlerden anoreksiya nervoza ve bulimia nervoza hastaların kendi tetikledikleri kusma ile başlayıp çoğu zaman

istemsiz kusmalarla devam etmektedir. Arka arkaya olan kusmalarda konversiyon, yemeklerden sonra gelişen ve aralıklı olan kusmalar panik bozukluk ve majör depresyonda görülebilir (2).

Analjezikler, antibiyotikler direkt mide irritasyonu ile bulantı yaparlar. Digoksin, opiyatlar, parkinson ilaçları postrema alanına etki ederek bulantı yaparlar.

Antineoplastik ajanlar akut (ilk 1 saat içinde) ya da alındıktan uzun süre sonra da bulantı yapabilirler. Sisplatin gibi akut bulantı yapan kemoterapotik ilaçlar serotonin üzerinden bulantıyı tetiklerler ve bu nedenle ondansetron gibi antiemetiklere yanıt daha iyidir. Uzayan dönemde olan bulantı serotonininden bağımsız olarak gerçekleşmektedir.

Gebelik özellikle ilk trimesterde bulantı kusma ile gider. Kontrol altına alınmadığı durum ise hiperemesis gravidarum olarak adlandırılır. Çoğu zaman oral alımı tümüyle bozarak hastanede yatış gerektirir.

Bunun dışında üremi, etanol zehirlenmesi, ketoasidoz, toksik nedenler de postrema alan üzerinden bulantıyı tetikler.

Postoperatif bulantı tüm operasyonların yaklaşık dörtte birinde görülür. Kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülmektedir (1).

## TEDAVİ

Bulantı ve kusma tedavisinde temel prensip ciddi dehidratasyon ve hastaneye yatışı engelleyen ya da azaltan hızlı ve kalıcı tedavi planını çizmektir. Tedavide pek çok hastalıkta olduğu gibi en öncelikli basamak bu duruma sebep olan etkeni ortadan kaldırmaktır. Bunun dışında yapılacak tedavilerin temelini antiemetik ajanlar oluşturmaktadır. Yine gastrik boşalmayı hızlandıran prokinetik ajanlar ve seçilmiş klinik durumlar için olan spesifik ajanlar tedavi algoritmasını oluşturur.

### Antiemetik ajanlar

Genellikle antiemetik olarak kullanılan ajanlar santral sinir sisteminde etkilidir. Anti histaminikler; meclizin, dimenhidrat ve antikolinergiklerden; skopolamin labirentin etki ettiği yol üzerinden hareket hastalığı ve iç kulak hasarında etkilidir. Dopamin antagonistleri ise postrema alan üzerinden etki ederek özellikle ilaç ve toksin ilişkili bulantıda etki eder. Serotonin (5-HT<sub>3</sub>) antagonistleri kemoterapi, radyoterapi ve postoperatif bulantıda etkilidir. Düşük dozda trisiklik antidepressanlar bulantı tedavisinde etkilidir (1).

Metoklopramide serotonin 5-HT<sub>4</sub> agonist ve dopamin D<sub>2</sub> antagonist etki ederek prokinetik etki gösteren en temel ajandır. Ancak santral yan etkileri kullanımını oldukça kısıtlamaktadır. Gastroparezinin giderilmesinde temel basamağı oluşturur. Santral yan etkileri daha az olan dopamin D<sub>2</sub> antagonisti domperidon hiperprolaktinemiye sebep olabilir. Serotonin

5-HT4 agonisti tegaserod ve somatostatin analoğu oktreotid diğer prokinetik ajanlardır (1).

#### **Spesifik tedaviler**

Glukokortikoidler, lorezepam gibi benzodiazepinler bulantı ve kusmada etkilidir. Aprepitant gibi nörokinin NK antagonistleri kemoterapi sonrası geliŗen akut ve gecikmiŗ bulantıda etkilidir.

#### **KAYNAKLAR**

1. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine. 20 ed. Boston: Nobel Tıp Kitapları evi, 2018:240-234.
2. İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, nal S. İç Hastalıkları. Ankara: 2017:543-545.





# DİSPEPSİ

Prof. Dr. Aliye Soylu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

## GİRİŞ VE TANIM

Dispepsi kelime olarak “Dys –” (kötü, zor) ve “Pepse” (sindirim) köklerinden gelmektedir. Hazımsızlık veya zor sindirim şeklinde adlandırılır. Karnın üst kısmında, orta hatta hissedilen, kronik, tekrarlayan; ağrı, rahatsızlık veya huzursuzluk hissi olarak tanımlanan dispepsi tek bir semptom değildir.

Dispeptik semptomlar herhangi bir hastalığa özgü de değildir. Kapsamlı bir ayırıcı tanıya ve heterojen bir patofizyolojiye sahip yaygın bir semptomdur. Etiyolojisinden birçok faktör sorumlu tutulmaktadır ve hastalıktan ziyade semptomlar kompleksidir. Farklı etiyolojik faktörlerden gelişebildiğinden dolayı bir sendrom olarak da tanımlayanlar da vardır. Dispeptik semptomlar organik ve fonksiyonel gastrointestinal nedenlerin ayırımında yetersizdir. Bu nedenle aynı semptomların eşlik edebileceği organik ve fonksiyonel dispepsi (FD) olarak etiyolojik nedenlere göre sınıflandırılır.

FD hastanın günlük olağan aktivitelerini anlamlı şekilde etkileyen önemli bir sorundur. Bu hastalarda yaşam kalitesi üzerine yapılan değerlendirmelerde psikososyal faktörlerin de ilişkili ve semptomlar üzerinde etkili olduğu kanıtlanmıştır. FD literatürde farklı isimlerle ve semptomların belirginliğine göre; non-ülser dispepsi, idiopatik dispepsi, non-organik dispepsi, reflü benzeri dismotilite benzeri dispepsi, endoskopi negatif dispepsi, esansiyel dispepsi, psikojenik dispepsi, epigastrik distress sendromu, non-spesifik dispepsi gibi farklı adları almıştır. Dispeptik semptomların araştırılması sonucunda etiyolojik neden saptanır ise organik; semptomları açıklayacak yapısal bir patoloji saptanmaz ise FD olarak adlandırılır. Sonuçta kapsamlı ayırıcı tanıya ve heterojen bir patofizyolojiye sahip, oldukça yaygın bir semptomdur.

## EPİDEMİYOLOJİ

Dispepsi genç ve orta yaş kadınlarda daha sık görülse de; ileri yaşta kadın erkek farkı azalmaktadır. Farklı popülasyonlarda dispepsi prevalansı farklı olsa da genel popülasyonda prevalansı %20-40 bildirilmektedir. Bunların yaklaşık %75 FD'dir. Amerika Birleşik Devletleri'nde prevalansı %25, insidansı %1-6 bildirilmektedir. FD dünya çapında prevalansı %5-11 arası değişmektedir. Roma-II tanı kriterleri esas alınarak 2007 yılında, ülkemizde yapılan anket çalışmasında erkeklerde %22,1, kadınlarda %41,1 saptanmıştır.

## PATOGENEZ

Patogenezini dispepsinin etiyojisine göre değişir. Etiyolojik olarak organik nedenli dispepsi (Tablo 1) ve fonksiyonel bozuklukların neden olduğu FD olarak sınıflandırılmaktadır.

Ayrıca yeni ortaya çıkan dispepsi olgusu etiyolojik neden araştırılmasına göre de araştırılmamış ve araştırılmış dispepsi olarak iki gruba ayrılır.

**\*Araştırılmamış dispepsi:** Dispeptik yakınmaları olan, anamnezinde, fizik muayenede, rutin laboratuvar değerlendirilmesinde ve alarm semptomların (Tablo 2) sorgulamasında anormallik olmayan dispepsili olgulara denir.

**\*Araştırılmış dispepsi:** Dispepsili olguda ileri tetkikler yapılması halinde araştırılmış dispepsi olarak kabul edilir. Geleneksel tanı yöntemleri (biyopsili üst gastrointestinal sistem endoskopi dahil) ile dispepsiyi açıklayacak patoloji saptanamaz ise FD olarak değerlendirilir.

FD organik, sistemik veya metabolik hastalıklar olmaksızın aşağıdaki semptomların biri ya da daha fazlasının olmasıdır. En son Roma IV tanı kriterleri (Tablo 3) olarak düzenlenmiş ve ayrıca FD sendromu öne çıkan semptomlara göre iki klinik antiteye ayrılmaktadır.

**Tablo 1. Organik dispepsi nedenleri**

Gastroözofagiyal reflü hastalığı
Peptik ülser
Biliyer ağrı (kolelitiazis, akut kolesistit, koledokolithiyazis, akut kolanjit)
Gastrik veya özofageal malignite
Gastroparezis
Kronik abdominal duvar ağrısı
Akut ve kronik pankreatit, Pankreas tümörleri
Karbonhidrat malabsorpsiyonu
İnfiltratif hastalıklar (Sarkoidoz, Crohn hastalığı)
Metabolik bozukluklar (hiperkalsemi, hiperkalemi)
Hepatoselüller karsinoma
İskemik bağırsak hastalığı (süperior mezenterik arter sendromu, Çölyak arter kompresyon sendromu)
Sistemik hastalıklar (konjestif kalp yetmezliği, iskemik kalp hastalığı, diyabet, tiroid ve paratiroid bozuklukları, konnektif doku hastalıkları)
İntestinal parazitler (Gierdiazis, Strongiloides)
Abdominal malignite (Pankreas kanseri)
İlaçlar (potasyum, dijital, demir, akarboz, teofilin, kafein, ampisilin, eritromisin, NSAİİ, glukokortikoidler, niasin, gemfibrozil, narkotikler, kolşisin, kinidin, östrojen, levodopa)

**I. Epigastrik ağrı sendromu (EAS)** (epigastrik ağrı veya yanma ile karakterize)

**II. Postprandiyal distress sendromu** (yemek sonrası dolgunluk, gerginlik hissi ve erken doyma ile karakterize)

FD'nin fizyopatolojik mekanizması ve tanı kriterlerindeki bu semptomlar rutin klinik değerlendirme ile açıklanamamaktadır. Patogenezinde altta yatan birçok patofizyolojik mekanizma olduğu düşünüldüğünden; gastroduodenal motor ve duymusal fonksiyon bozuklukları, bozulmuş mukozal bütünlük, immün duyarlılık ve yanıtta yetersizlik, beyin-gastrointestinal regülasyon düzensizliği gibi faktörler ön görülerek araştırmalar yapılmaktadır. Aşağıdaki nedenlerin hiçbirisi ile fizyopatolojisi tam olarak açıklanamamaktadır.

- Gecikmiş gastrik boşalma
- Yiyeceklere karşı bozulmuş gastrik uyum
- Mide distansiyonuna karşı hipersensitivite
- *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) enfeksiyonu
- Lipit ve asitlere karşı değişmiş duodenal duyarlılık
- Değişmiş antroduodenojejunal motilite
- Mide elektriksel ritminde anormallikler
- Proksimal midede baskılanmamış fazik postprandiyal kontraktilite
- Otonom/santral sinir sistemi disregülasyonu

## ETİYOLOJİ

Dispepsinin kardinal semptomu epigastrik ağrı ya da rahatsızlık hissidir. Bunlara yine üst gastrointestinal odaklı dolgunluk, erken doyma, şişkinlik, geğirme, bulantı, kusma, pirozis bile ilave edilebilir. Bu semptomları hastaların algılamakta ve anlatmakta,

**Tablo 2. Alarm semptomlar**

- \*Ailesinde gastrointestinal malignite anamnezi olması
- \*İzah edilemeyen kilo kaybı
- \*Açıklanamayan demir eksikliği anemisi
- \*Peptik ülser anamnezi
- \*Gastrointestinal kanama
- \*Odinofaji
- \*Disfaji, inatçı kusmalar
- \*Sarılık
- \*50 yaş üzeri hastalar
- \*Fizik muayenede batında kitle veya lenfadenopati

**Tablo 3. Fonksiyonel Dispepsi Tanı Kriterleri (Roma IV 2016)**

**(Semptomlar tanıdan en az 6 ay önce başlamış ve son üç aydır da tanı kriterlerini doldurmalıdır)**

1. Aşağıdaki semptomalardan biri veya daha çoğunun olması
  - a. Postprandiyal dolgunluk
  - b. Erken doyma
  - c. Epigastrik ağrı
  - d. Epigastrik yanma
2. Semptomları açıklayacak yapısal bir hastalık için veri olmamalı ve üst gastrointestinal sistem endoskopisi normal olmalıdır.

doktorun da anlamakta ve semptomların tanımlanmasındaki belirsizliklerin anlaşılmasında da sıkıntılar mevcuttur. Dispeptik semptomları olan olguların yaklaşık %25'inin etiyolojik nedeni alttaki organik (Tablo 1) bir neden, %75'inin ise FD'dir. Bu nedenle semptomlara, sürecine ve semptom birlikliğine göre Roma IV FD tanı kriterlerine göre (Tablo 3) tanı kolaylaşacaktır. Epigastrik ağrı sendromunda semptomlar genellikle aç iken, nadiren de postprandiyal görülür. Bazen ağrı ve yanma yemekle iyileşebilir. Bazen epigastrik ağrı sendromu ve postprandiyal distress sendromunun örtüşebilir. Alarm semptomları olmayan, organik bir hastalığı düşündüren anamnezi olmayanlarda; araştırılmamış veya ileri tetkik yapılmasına (görüntüleme, endoskopi vs.) gerek görülmeyen olgularda *H. pylori* non-invaziv yöntemle araştırılır ve (+) saptanırsa eradikasyon tedavisi yapılır. FD tanısı koymak için endoskopik değerlendirme normal, *H. pylori* (-) olmalıdır. Çünkü *H. pylori* (+) ise eradike edilmeli ve 6 ay sonra eradikasyona rağmen dispeptik yakınmalar geçmemiş ve ek bir klinik semptom da eklenmemiş ise FD tanısı kesinlikle konabilir. Dispepsi nedeni ile endoskopik işlem uygulananlarda; bulgular normal olsa da *H. pylori* ve histopatolojik değerlendirme etiyolojiyi saptamak için önerilmektedir.

Organik ve FD semptomları benzerlik gösterse de etiyolojilerinin farklı olabileceği unutulmamalıdır. Organik nedenleri sorgulamadan FD tanısı koymak sık yapılan hatalardandır. FD tanısı için Tablo 1'deki organik hastalıkların semptom özellikleri dışlanmalıdır. Daha önce araştırılmamış hastalarda çok dikkatli anamnez alınmalıdır. Organik nedenleri düşündürecek alarm semptomları ve aile geçmişinde malignite öyküleri öncelikle sorgulanmalıdır. Daha çok üst gastrointestinal sisteme (GİS) ait rahatsızlık olduğu düşünülmeli ve organik sebepler uygun araştırma ile ekarte edilmelidir. Non-steroid anti-inflamatuvar (NSAİ) gibi ilaçların kullanımı, psikolojik ve sosyal problemleri, sigara gibi dispepsi risk faktörleri dışlanmalıdır. Psikiyatrik bozukluklardan anksiyete, depresyon, duygusal travmalar FD'li bazı olgularda bulunabilir. Bu nedenle dispeptik olgular ciddi anamnez ve araştırma ile değerlendirilmelidir.

**Gastroözofagiyal reflü hastalığı (GÖRH):** Reflüde tanı koydurucu heartburn ve regürjitasyon semptomları vardır. Bu semptomlar antiastilere ve asit baskılayıcı ilaçlara cevap verir. Retrosternal yanma dispeptik bir semptom değildir. Fakat FD ile sıklıkla birlikte bulunabilir. Organik dispepsi nedeni olarak eroziv özofajit %13-25 ve Barrett özofagus %0,3-1 olarak saptanmıştır.

**Peptik ülser hastalığı:** Klasik duodenal ülser ağrısı epigastrik yerleşimlidir, açlıkta ortaya çıkar ve yemek yemeye düzeler. Yemekten 2-5 saat sonra açlık ağrısı ön plandadır. Gece 23.00-02.00 arası uykudan kaldırabilen epigastriyuma lokalize ağrı vardır. Ağrı bazen sırta doğru yayılabilir. Gıda ve antisekretuar ilaçlar ile semptomların azalması ülser hastalığını destekler. Dispeptik hastaların yaklaşık %8-10'unda peptik ülser saptanmaktadır.

**Helicobacter pylori:** Endoskopik işlem dahil incelemelerde başka organik neden saptanmayan; *H. pylori* saptanan dispepsilide *H. pylori* eradike edilmelidir. Alarm faktörlerin olmadığı araştırılmamış dispepside; tedavi uygulamak için toplumdaki *H. pylori* prevalansına göre karar verilmektedir. *H. pylori* pozitifliği toplumda %10'nun, bazılarında göre %20'nin altında ise önce proton pompa inhibitörlerinin (PPI) kullanılması; *H. pylori*'nin sıklığı bu değerlerin üzerinde ise test yapıp, *H. pylori* pozitif ise eradikasyon, negatif ise de PPI tedavisi önerilmektedir.

**Gastrik veya özofageal malignite:** Yiyeceklere karşı tiksinti, bulantı, kusma, kilo kaybı, yutma güçlüğü gibi alarm semptomları olabilir. FD semptomları ve kliniği en sık kronik peptik ülser ve mide kanseri ile karışabilir. Bu semptomlara ek olarak ileri dönemde anemi, yorgunluk, kilo kaybı ve metastaz bulguları olabilir. Dispepsili olgularda %0,2 gastroözofageal, %0,3 üst gastrointestinal malignite saptanmıştır.

**Biliyer ağrı:** Genelde sağ üst kadranda ve epigastriumda hissedilir; ayrıca sağ tarafta sırta yansıyan ağrı olabilir. Akut ve şiddetli bir ağrı olup, en az bir saat sıklıkla birkaç saat veya daha fazla sürebilir. Birkaç haftada veya ayda bir ataklar şeklinde tekrarlayabilir ve ataklar yağlı yemekler ile de ilişkilidir.

**Kronik abdominal duvar ağrısı:** Ağrının belli bir lokalizasyonu yoktur ve geniş bir alanı tutabilir. Bıçak saplanır gibi dayanılmaz giderek artan sürekli bir ağrı olup, bulantı ve fenalık hissi ile birlikte olabilir. Uygun klinik yaklaşıma ve tedaviye rağmen karın ağrısı çok şiddetlidir ve hafiflemez. Yemekle ve dışkılama ile de değişmez.

**Pankreatit:** Epigastrik ağrı olup kuşak tarzında artarak devam eder. Bulantı, dehidratasyon ve sistemik semptomlar da eşlik edebilir.

**Gastroparezi:** Karında distansiyon ve muayenesinde klepotaj bulgusu vardır.

**Karbonhidrat malabsorbsiyonu:** Karbonhidratların alımı ile artan belirgin şişkinlik gaz yakınmasının yanında, ishal eşlik edebilir. FD'nin tam tersine dışkılamakla ve gaz çıkarmakla semptomları rahatlar.

**İnfiltratif hastalıklar (Sarkoidoz, Crohn hastalığı):** Mide tutulumlu olgularda epigastrik ağrı olabilir. Bu hastalıklar birçok organı da tuttuğu için diğer organ semptomlarının da olması ve endoskopik incelemede biyopsi ile tanı konabilir.

**Metabolik bozukluklar (hiperkalsemi, hiperkalemi):** Basit ilk yapılan laboratuvar testlerinde saptanabilir. Laboratuvar bulguları olduğu için altta yatan etioloji araştırılmalıdır.

**Hepatoselüller karsinoma:** İleri tetkik ile mutlak yapılacak batın ultrasonografisinde saptanabilir. Ayrıca hepatoselüller karsinomun en sık etiolojik nedenleri olan kronik viral hepatit B ve C, etilizm olguda eşlik edebilmektedir.

**İskemik bağırsak hastalığı, süperior mezenterik arter sendromu, Çölyak arter kompresyon sendromu:** İskemik duruma neden olan vasküler hastalıklarda karın ağrısı yemekle artar, bulantı, kilo kaybı mevcuttur.

**Sistemik hastalıklar (diyabet, tiroit ve paratiroid bozuklukları, konnektif doku hastalıkları, Çölyak):** Özellikle endokrin patolojilere bağlı sistemik hastalıkların laboratuvar (kan glikoz, kalsiyum yüksekliği) ve klinik bulguları vardır.

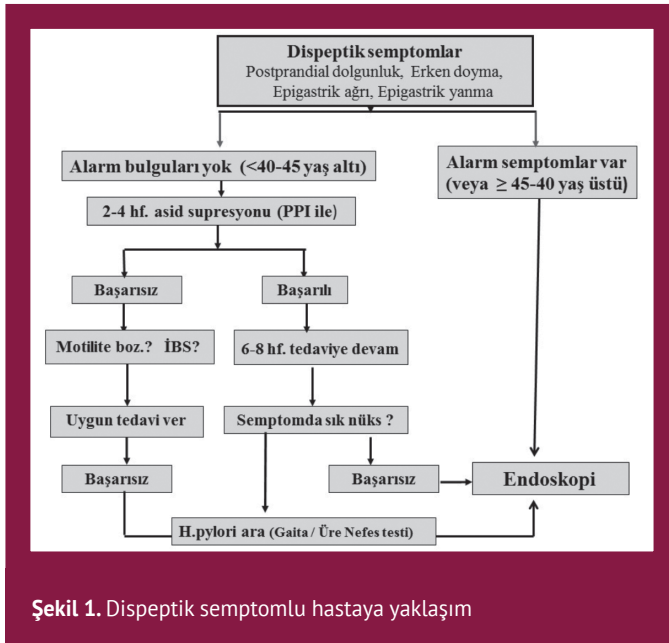
**İntestinal parazitler (Gierdiyazis, Strongiloides):** İshal, karında yaygın ağrı, gaz, huzursuzluk hissi, mukuslu veya kanlı ishal eşlik edebilir.

**Abdominal malignite (Pankreas kanseri):** Kilo kaybı, bulantı-kusma, defekasyon bozukluğu, karın ağrısı, sarılık, supraklavikuler lenfadenopati eşlik edebilir.

**İlaçlar (potasyum, dijital, demir, teofilin, ampicilin, eritromisin, NSAİİ, niyasin, gemfibrozil, glukokortikoidler, narkotikler, kolşisin, kinidin, östrojen, levodopa):** İlaçların kullanımı ile semptomların ortaya çıkışı ilişkilidir. Bu nedenle kullanılan ilaçların başlanması ile semptomların başlangıcı özellikle sorgulanarak ayırt edilmelidir. Kesilmesi mümkün ise ilaçlar kesilir veya beraberinde PPI kullanılabilir.

## KLİNİK

Dispepsi tıbbi bir sorunun yanı sıra sosyoekonomik bir sorundur. Altta yatan etiyojolojiyi ve ek değerlendirme gerektirebilecek alarm özelliklerini belirlemek için ayrıntılı öz geçmişi, fizik muayene ve laboratuvar çalışmaları gereklidir. Dispepsili bir hastanın tanılma değerlendirilmesinin yaklaşımı ve kapsamı, alarm semptomların varlığına veya yokluğuna, hastanın yaşına ve *H. pylori* enfeksiyonunun prevalansına dayanır. (Tablo 2 ve Şekil 1). Hastaların çoğunda (%50'sinde) semptomlar azalır veya artarak kronik seyir gösterir. Daha önce hastalığının tetkik edilip edilmediği, GİS endoskopisi yapıp yapılmadığı sorulmalıdır. Semptomların kronik ve tekrarlayıcı karakterde olması ciddi bir hastalığa yakalanmış korkusuna, iş hayatının etkilenmesine ve psikolojik durumunun bozulmasına neden olabilir. Bu nedenle psikolojik durumu sorgulanmalıdır. Tetkik edilmemiş bir olguda dikkatli bir anamnez, iatrojenik nedenler (kullandığı ilaç, alternatif tıp vs.), GÖRH semptomları, *H. pylori* eradikasyon tedavisi alıp almadığı araştırılmalıdır. Alarm semptomlar ve bulguları araştırılır. Olguda postprandiyal dolgunluk, erken doyma, epigastrik ağrı, epigastrik yanma, bulantı gibi dispeptik semptomların varlığında; semptomların sıklığı, süresi, seyri, yemeklerle ilişkisi, açlık ve tokluk ile ilişkili mi irdelenmelidir. Organik nedeni dışlamada yol gösterici olan sistemik detaylı fizik muayene yapılmalıdır. Anemi, ikter, karında distansiyon, supraklavikuler lenfadenopati, batında organomegali veya kitle gibi organik etiyojoloji düşündürülen fizik muayene bulguları saptanabilir. FD ise epigastrik hassasiyet dışında genellikle fizik muayene normaldir. Ayrıca stres faktörü ile sıklığı ve şiddeti artabilen semptomlar hastanın sosyal yaşam kalitesini düşürmekte, iş hayatına yansımakta, tıbbi maliyet ekonomik yük ve kayba neden olmaktadır.



Şekil 1. Dispeptik semptomlu hastaya yaklaşım

## RADYOLOJİ

Dispepsi ayırıcı tanısında radyolojik tetkikler önemlidir. Özellikle anamnezde alarm semptom var ise direkt radyolojik (ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi gibi) ve endoskopik görüntüleme uygulanmalıdır. Yaş 50 üzerinde batin ultrasonografisi, semptomlar ani başlamış ise anemi olsun olmasın biyopsili gastroskopi ve ayrıca kolonoskopik değerlendirmeler yapılmalıdır. Genç hastalarda ise alarm semptomları varlığında endoskopik tetkik uygulanmalıdır. Endoskopi, reflü bulgularını, ülser ve erozyon gibi mukozal lezyonları, karın ağrısı yapan mekanik obstrüksiyon nedenlerini direkt tanıır, *H. pylori* için biyopsi alma imkanı sağlar (Şekil 1). Bunun yanında gastroskopik değerlendirme, dispepsi etiolojisinin araştırılmasında hasta yaşı ile koreledir. Etiyoloji belirlenmesinde, FD ve organik dispepsi ayırımında altın standart olduğu kanıtlanmıştır. Ultrasonografi biliyer, pankreas ve karaciğer hastalıklarının detaylı değerlendirmeye yardımcı olacaktır. Daha ileri değerlendirme gerektiren durumlarda ise bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme yöntemleri kullanılır. Doppler inceleme ise damarsal patolojileri araştırmada ilk sırada istenecek yöntemdir. İnce bağırsak pasaj görüntülemeleri ise sadece seçilmiş olgularda uygulanır.

## LABORATUVAR BULGULARI

Rutin laboratuvar testlerinde kan testleri (hemogram, sedimantasyon, C- reaktif protein (CRP), açlık kan şekeri, üre, kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri, INR, total protein, albümin, amilaz, lipaz, kalsiyum, tiroid stimulan hormon, fT4, B<sub>12</sub>) bakılmalıdır. Bu testler anemi, malabsorpsiyon, kronik

karaciğer hastalığı veya organik etioloji olup olmadığı yönünde bilgi verir ve daha ileri tetkik yapıp yapmayacağımız açısından da yönlendirir. Alarm semptomları olmayan, genç, FD ile uyumlu anamnez veren olgularda yukarıdaki testler normal ise (ki normaldir) ileri tetkik edilmeyebilir. Daha ileri tetkikler yapılması için hastanın yaşının 50 üzerinde olması, şikayetlerinin süresi, alarm semptomlarının bulunması, yukarıdaki başlangıç laboratuvar testlerinde patolojik değerlerin saptanması gibi durumlar yön verir.

## AYIRICI TANI

Dispepsi ayırıcı tanısında organik dispepsi etiolojisindeki tüm hastalıklar ile FD ayırıcı tanıya girer. Daha çok üst GİSe ait rahatsızlık olduğu düşünülmeli, çok dikkatli anamnez alınmalı ve organik nedenler ekarte edilmelidir. FD'nin özellikle GÖRH ve irritabl bağırsak sendromu gibi hastalıklarla birlikte olma olasılığı mevcuttur. Ortak semptomların birlikteliği durumunda; altta olası organik nedenleri dışlamak daha da zorlaşacak ve ileri inceleme gerekecektir.

Öncelikle hastada kullanılan NSAİİ gibi ilaçların kullanımı, psikolojik ve sosyal problemleri, sigara, gibi dispepsi yapabilecek risk faktörleri özellikle sorgulanmalı ve dışlanmalıdır. Organik nedenli dispepside özofageal, gastroduodenal, pankreatik ve hepatobiliyer hastalıklar etiolojide rol alır. Yemeye bağlı olarak değişen epigastrik ağrı peptik ülserin klasik semptomu olup; ayrıca semptomatik kolelitiazis ve pankreas hastalıkları da düşünülmelidir. Duodenal ve gastrik ülserin, duodenit ve gastritin semptomları üst üste binmektedir ve ileri tetkik yapılmadan birbirlerinden ayırt edilemez. Laboratuvar ve görüntülemeler eşliğinde olası nedenler dışlanarak tanıya gidilmelidir. Ayrıca psikiyatrik bozukluklardan anksiyete, depresyon, duygusal travmalar ile ilişkili bazı semptomlarda FD olgularında birlikte bulunabilir.

Birçok organik patolojiler FD gibi semptom verebileceğinden trajik sonuçları önlemek için alarm semptomlarının eşlik ettiği durumlarda, gerekli ileri tanı yöntemleri kullanılarak organik etiolojiler dışlanmalıdır. Bu nedenle;

- Alarm semptomlar mutlak sorgulanmalı
- Daha önce aldığı semptomatik tedaviye rağmen şikayetleri devam edenler
- Özellikle 50 yaştan sonra, ani başlangıçlı dispepsi yakınmaları olan hastalar
- Hastalık tanılarını mutlak bilmek isteyen hastalarda ileri tetkik yapılmalıdır.

## TEDAVİ VE PROGNOZ

Dispepside tedavi nedene yöneliktir. Alarm semptomu olanlarda etiyoloji tespiti sonucunda ve tespit edilen organik nedenli



dispepside tedavi etiyolojiye yöneliktir. Organik nedenler bağlı olanlarda selim ve malign etiyolojiye göre tedavi yaklaşımı değişkendir. Medikal, cerrahi veya destek tedavisi olarak planlanabilir.

FD'de ise yaşam tarzında yapması gereken değişiklikler hakkında hastaya bilgilendirme yapılmalı ve diyet önerileri verilmelidir. Hastanın rahatsız olduğu içecek ve yiyecekleri tespit ederek uzak durması önerilir. Ayrıca yemeklerini daha sık ve fakat az miktarlarda yemeleri önerilir. Özellikle dispepsiye yol açtığı bildiğimiz alkol, sigara, kahve ve mümkün ise NSAİİ'dan uzak durması belirtilir.

İlk kez dispeptik yakınma ile başvuran, alarm semptomu olmayan 50 yaşın altında araştırılmamış dispepsili ve ülkede *H. pylori* prevalansı %20'den yüksek ise *H. pylori* (+)'lerde eradikasyon tedavisi önerilir. Ayrıca endoskopide bir bulgu olmayıp, *H. pylori* pozitif olanlarda da eradike edilir. *H. pylori* eradikasyonundan sonra inatçı semptomları devam eden olgularda 2 ay PPI ile tedavi önerilmektedir. Semptomlar 2 aylık tedavi ile düzelmez ise trisiklik antidepressana veya prokinetik tedaviye geçilebilir. Trisiklik antidepressan ve prokinetik ajanlara rağmen

semptomları devam eden hastalarda biyopsili endoskopik değerlendirme sonrası farklı patoloji yok ise; semptomaya yönelik tedavi planlanmalı ve etkili olmadığında ise psikoterapik tedaviler düşünülmelidir.

Prognoz organik nedenlerden etiyolojiye bağlıdır. Malign tümörlerde tümör çeşidi ve evresine göre değişmekle beraber genellikle prognoz kötüdür. FD ise prognoz iyidir.

## KAYNAKLAR

1. ASGE Standards of Practice Committee, Shaukat A, Wang A, Acosta RD, et al. The role of endoscopy in dyspepsia. *Gastrointest Endosc.* 2015;82:227-232.
2. Moayyedi P, Lacy BE, Andrews CN, Enns RA, Howden CW, Vakili N. ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia. *Am J Gastroenterol.* 2017;112:988-1013.
3. Aro P, Talley NJ, Johansson SE, Agréus L, Ronkainen J. Anxiety is linked to new-onset dyspepsia in the Swedish population: a 10-year follow-up study. *Gastroenterology.* 2015;148:928-937.
4. Futagami S, Itoh T, Sakamoto C. Systematic review with metaanalysis: post-infectious functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41:177-188.

# KABIZLIK (KONSTİPASYON)

Prof. Dr. Canan Alkim

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

## GİRİŞ VE TANIM

Kabızlık klasik olarak dışkı sayısında azalma ile tanımlanır, haftada 3'ten az dışkı sayısı kabızlık olarak kabul edilir. Ancak sadece dışkı sayısının azalması hastaların şikayetlerini açıklamaz. Aşırı ıkınma, zor dışkılama, sert ya da topaklı dışkı (keçi pisliği gibi), yetersiz dışkılama hissi, dışkılama sırasında anorektal blokaj/obstrüksiyon hissi, elle ya da parmakla dışkının çıkarılması da kabızlık tanımı içinde değerlendirilmelidir. Haftada 3 kez ve günde 3 kez arası ve şekilli ama sert olmayan gaita normal kabul edilmektedir. Hastanın dışkı sayısı kadar biçimi de önemlidir ve hastaya sorulmalıdır.

## EPİDEMİYOLOJİ

Kabızlık kronik, yaşamı tehdit etmeyen ancak yaşam kalitesini bozan bir semptomdur. İyi bir anamnez ve fizik muayene ile birinci basamakta tanı koyulup, tedavi edilebilir. Yapılan çalışmalarda toplumda %1-20 sıklığında kabızlık görülmektedir. Kadınlarda daha sıktır (2:1). Yaşla birlikte görülme sıklığı artar. Fiziksel egzersiz ve yüksek-lifli diyet kabızlıktan koruyucu olabilir. Risk faktörleri, yani kabızlığın artışına neden olanlar arasında yaşlanma, depresyon, inaktivite, düşük kalori alımı (diyet yapmak gibi), kadın cinsiyeti, seyahat, yaşam ve tuvalet alışkanlıklarının değişmesi ve son olarak da sıvı alımında azalma sayılabilir.

## KABIZLIĞIN ETİYOLOJİ VE PATOGENEZİ

### Kolon Motilitesi

Kolonda kısa süreli fazik kontraksiyonlar vardır, bazal bir tonus üzerinde bu hareketle retansiyon, suyun emilmesi sağlanır. İlerletici büyük dalgalarla kolon içeriği hareket eder, günde 5-8 kez olur. Beslenme hareketi uyarır buna gastrokolik refleks denir. Diyetteki lif ve yüksek kalori, özellikle yağlar hareketi artırır. Çıkış obstrüksiyonları ise hareketi azaltır. Normal defekasyon kolon, rektum, anal kanal sfinkterleri ve pelvik tabanın koordinasyonu ile gerçekleşir. Rektum distandü olunca internal sfinkter gevşer, sosyal ortam uygunsa eksternal sfinkter de gevşer ve defekasyon yapılır, eğer uygun değilse eksternal sfinkter kasılır ve kontinans sağlanır.

Kolon kaslarının, bağırsaktan su ve elektrolit emilimi için içeriğin geçişinin yavaşlatılması, bağırsak içeriğini karıştırarak mukoza ile kontağının sağlanması, dışkılamalar arası sürede kolonun gaitayı depolaması ve gaitanın anüse doğru itilmesini sağlamak üzere 4 ana işlevi vardır. Kas aktivitesi uyku, uyanıklık, yemek yeme (gastrokolik refleks), duygular, bağırsak içeriği ve ilaçlardan etkilenir. Sinirsel kontrol kısmen intrinsik kısmen ekstrinsiktir ve sakral sempatik ve parasempatik sinirlerle sağlanır.

Kabızlığın patogenezinin mekanik obstrüksiyon (kolorektal kanser gibi), bağırsak hareketlerinin yavaşlaması (ilaçlar, nörojenik ve myojenik hastalıklar gibi), elektrolit bozuklukları (hiperkalsemi, hiper/hipomagnezemi, hipokalemi) ve defekasyon bozuklukları (pelvik taban hastalıkları, rektosel gibi) sorumludur. Diabette de otonom nöropati nedeniyle kabızlık görülebilir. Hastalarda bu mekanizmalar tek tek olabileceği gibi birkaçı bir arada da bulunabilir. Fonksiyonel kabızlık olguları fizyopatolojik olarak normal kolon geçişli, yavaş kolon geçişli ve defekasyon bozuklukları olarak üçe ayrılabilir.

Hekim tarafından intestinal obstrüksiyon durumları kabızlık ile karıştırılabilir. İntestinal obstrüksiyon varlığında karın ağrısı ve distansiyon vardır. Gaz-gaita çıkaramama öyküsü kısa sürelidir, birkaç gündür vardır. Ayakta direkt batın grafisinde hava-sıvı seviyesi saptanır. Bu ileus tablosu kabızlık ile karıştırılmamalıdır. Kabızlık nedenlerine göre primer ve sekonder diye sınıflanır. Sekonder nedenler dışlandıktan sonra primer kabızlık denebilir.

### 1- Primer Kabızlık

#### a- İrritabl bağırsak hastalığı

#### a- Fonksiyonel kabızlık

### 2- Sekonder Kabızlık

#### a- Mekanik nedenler: Kolorektal kanser

#### b- Endokrin hastalıklar: Hipotiroidi, konjenital hipotiroidi, diabetes mellitus, elektrolit bozuklukları

#### c- Divertiküler hastalıklar

#### d- İlaç yan etkileri

#### e- Gastrointestinal sistem motilite bozuklukları: nörojenik, myojenik

İrritabl bağırsak sendromu: Gastrointestinal sistemin toplumda en sık görülen ve altta yatan organik patoloji olmayan fonksiyonel bir hastalıktır. Şikayetler kroniktir, en az 6 aydır hasta farkındadır. Bu hastaların bir kısmında kabızlık, bir



kısımında ishal baskındır, bir bölümünde de ishal ve kabızlık alterne görülür. Stresle şikayetler yakından ilişkilidir, artar. İrritabl bağırsak hastalığında şikayetler defekasyonla ilişkilidir, bu özellik diğer fonksiyonel hastalıklardan ayırımı sağlar. İrritabl bağırsak sendromunda karın ağrısı, şişkinlik ve gaz dominant semptomlardır, kabızlık bunlara eşlik eder.

Fonksiyonel kabızlıkta ise kabızlık dominant semptomdur, yukardaki diğer semptomlar görülebilir, ancak daha hafiftir. Eğer hastada laksatif kullanmaksızın arada ishal ya da yumuşak gaita görülüyorsa hasta büyük olasılıkla iritabl bağırsak sendromudur. Kolorektal kanser kabızlığın ayırıcı tanısında önemlidir. Kolonda gelişen kanser lümeni daraltarak kabızlık nedeni olur. Kanseri ayırt etmek için alarm semptomları tanımlanmıştır:

- Kilo kaybı
- Rektal kanama
- Ailede kolon kanseri öyküsü
- Anemi
- Pozitif gaitada gizli kan testi
- Yeni başlayan kabızlık, defekasyon alışkanlığında değişiklik
- 50 yaş üzeri

Bu kriterlerden bir veya daha fazlası varsa hastaya ileri tetkik gereklidir.

Kolon kanseri dışında bağırsaktaki darlıklar ve dıştan basılar mekanik olarak kabızlık nedeni olabilirler. Ayrıca defekasyon bozukluğu yapan rektoseal, anal fissür, hemoroid, rektal prolapsus, perianal apse ve fistül ve anorektal motilite bozuklukları da mekanik olarak kabızlık yapabilirler.

Hipotiroidi: Tiroid bezinin yetersiz çalışmasıdır, tiroid hormonları eksiktir. Hipotiroidide kabızlık en sık görülen gastrointestinal şikayettir. Bağırsak motor işlevleri üzerine olan etkisi ve bağırsağın miksödematöz doku ile infiltrasyonu nedeniyle kabızlık ortaya çıkar.

Konjenital hipotiroidi: Yenidoğan döneminde en sık görülen endokrinolojik problemdir. Tanısı gecikirse geri dönüşümsüz mental retardasyona neden olur. Annenin iyot eksikliği ve hipotiroidisi takip edilmelidir. Belirtiler erken dönemde ortaya çıkmayabilir. Kabızlık erken dönemde görülebilir. Erken dönemde tedavi edilmeyen olgularda zeka ve motor gelişme geriliği, kaba yüz görünümü gibi birçok belirti görülür.

Diabetes mellitus (Şeker hastalığı): Pankreas bezinin yetersiz insülin salgılaması ya da dokularda insüline direnç olması nedeniyle kanda yüksek şeker düzeyi (hiperglisemi) ve kan glukozunun kullanılmaması ile seyreden bir hastalıktır. Diyabete bağlı birçok komplikasyon gelişir, gastrointestinal komplikasyonlardan birisi kabızlıktır. Uzun dönem hiperglisemi ve otonom nöropatiye bağlı geliştiği düşünülmektedir.

Elektrolit bozuklukları bağırsak kaslarının motilitesini ve bağırsak sekresyonlarını bozar, bunlara bağlı kabızlık gelişebilir. Hiperkalsemi kan kalsiyum düzeyinin yükselmesidir. Paratiroid

bezi hastalıkları, kanser, kemik hastalıkları, kalsiyum içeriği yüksek maddelerin aşırı kullanımı ve çeşitli ilaçlar neden olabilir. Hipokalemi kan potasyum düzeyinin düşük olmasıdır. Vücuttan şiddetli sıvı kaybı, böbrek hastalığı, uzun süre idrar söktürücü ilaç kullanımı, uygunsuz laksatif kullanımı, kalp yetmezliği, böbrek üstü bezi fonksiyonlarında bozukluk, hipokalemiye neden olabilir. Hipermagnezemi kan magnezyum düzeyinin yüksek olmasıdır. Semptomatik hipermagnezemiye magnezyum tuzları, antiasit veya purgatifler gibi Mg içeren ilaç alanlar ve renal rahatsızlığı olan hastalarda sıkça rastlanır. Hipomagnezemi kan magnezyumunun düşük seyretmesidir. Magnezyumun yetersiz alımına, artan gereksinime (büyüme, hamilelik, emzirme, yoğun zihinsel faaliyetler vb.) renal ve intestinal absorpsiyon bozukluğuna, artan atılıma bağlı olabilir.

Divertiküler hastalıklar: Kolonda muskularis propriayanın zayıf noktalarından (besleyici damarların mukozaya doğru girdiği yerler) mukoza ve muskularis mukozanın subserozaya kadar balonlaşması ile oluşur. Kolonun her yerinde görülebilir, ancak en çok sigmoid kolonda görülür, çok sayıda olabilir. Aşırı ıkınma ve zorlanmanın nedeni olduğu düşünülmektedir. Kabızlık bu hastaların çoğunlukla en önemli şikayetidir.

İlaç yan etkileri: Hastaların kullandığı ilaçlar kabızlık nedeni olarak çok önemlidir. Sıvı ve elektrolit kaybı nedeniyle ve kolonun hareketlerini ve/veya sekresyonunu bozarak kabızlığa neden olurlar. Bu konuda en çok suçlanan ilaçlar şunlardır:

- 1- Diüretikler
- 2- Kalsiyum kanal blokerleri
- 3- Antispazmodikler ve antidiyareik ilaçlar
- 4- Opiyatlar ve nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar
- 5- Kalsiyum ve demir preparatları
- 6- Antidepresanlar (trisiklik antidepresanlar, monoaminoksidad inhibitörleri)
- 7- Antiepileptikler
- 8- Antiparkinson ilaçlar
- 9- Antipsikotikler
- 10- Sempatomimetikler
- 11- Antihistaminikler
- 12- Antiasitler (alüminyum ve kalsiyum içerenler)

Gastrointestinal sistem motilite bozuklukları: Kolonik ve anorektal motor fonksiyonlar enterik, sempatik ve parasempatik sinirlerle koordine edilir. Bu nedenle santral ve periferik sinir sisteminin hastalıklarında konstipasyon görülebilir (nörojenik). Distal kolon parasempatik innervasyonu sakral sinirlerden alır. Bu sinirlerdeki hasar konstipasyona neden olabilir. Spinal kord hasarları, serebrovasküler hastalıklar, multipl skleroz, Parkinson hastalığı, demans ve depresyon ile kabızlık görülebilir. Hirschsprung hastalığında kolonda kongenital aganglionozis vardır, buna bağlı bebeklik çağından itibaren kabızlık görülür. Kolon kaslarını tutan hastalıklar da kabızlık nedenidir (miyojenik).

Dermatomyozit, skleroderma, sistemik sklerozis, amiloidozis bu hastalıklardan bazılarıdır. Bu hastalardaki hareketsiz yaşam ve ilaçların yan etkileri nedeniyle kabızlık daha da kötüleşebilir.

Anorektal motilite bozuklukları defekasyon bozukluğu ve kabızlıkla ortaya çıkar. Fonksiyonel kabızlıkta da yukarıdaki hastalıklar kadar vurucu olmasa da gastrointestinal motilite bozuklukları vardır, uzamış kolon geçiş zamanı gibi.

## KLİNİK

Kabızlığın ayırıcı tanısında yukarıda sayılan etiyolojik nedenler ekarte edilmelidir. Öncelikle yapılması gereken muayeneler batin muayenesi ve dijital rektal muayenedir. Primer kabızlık nedenleri iritabl bağırsak sendromu ve fonksiyonel kabızlıkta hastanın karın muayenesi normaldir, dijital rektal muayenede ise rektumda sert topak topak dışkı ele gelir. Fonksiyonel kabızlıkta eşlik eden semptom yoktur. İritabl bağırsak sendromunda kabızlığa karın ağrısı ve şişkinlik eşlik eder. Kolorektal kanserde karında kitle ele gelebilir, rektumda tuşede kitle palpe edilebilir.

## LABORATUVAR

Kabızlık ile başvuran hastada şikâyet aylardır, yıllardır varsa, alarm semptomları yoksa, sistemik hastalık tanısı ya da bulgusu yoksa ileri tetkike gerek yoktur. Primer kabızlık düşünülen hastalarda doğrudan tedaviye geçilebilir.

Semptomun ayırıcı tanısı için öncelikle yapılması gereken laboratuvar testleri tam kan sayımı, demir parametreleri, üre, kreatinin, elektrolitler ve gaitada gizli kandır. Ayrıca ayırıcı tanıdaki hastalığa özel laboratuvar testleri yapılabilir.

## RADYOLOJİ

Kabızlığın ayırıcı tanısı için öncelikle yapılması gereken görüntüleme tetkiki endoskopik yöntemlerdir. Kolonoskopi

kolonun birçok hastalığının tanısını koydurur. Kabızlığın ayırıcı tanısındaki önemli hastalıkların dışlanması sağlar. Kolorektal kanser tanısı ve yayılımı için bilgisayarlı tomografi ya da manyetik rezonans görüntüleme yapılabilir.

## TEDAVİ VE PROGNOZ

Kabızlık tedavisinde ilk basamak yaşam tarzı değişiklikleridir. Hastanın günlük lif-su alımını ve fiziksel aktivitesini artırmak hafif hastalar için yeterlidir. Bu tedaviye yanıt vermeyenlere magnezyum hidroksit, laktuloz ya da polietilen glikol (PEG) preparatları başlanabilir. Yanıtsız hastalarda prokinetikler ve purgatifler kullanılabilir. Kronik kabızlığı olan, bu tedavilere yanıt vermeyen, immobil hastalarda tuşede; rektum gaita ve fekalom ile dolu ise boşaltıcı fitil ve lavman kullanılabilir.

Kabızlık genellikle yaşamı tehdit eden bir semptom değildir, prognozu da çok iyidir. Sekonder kabızlık nedenleri dışlandıktan sonra fonksiyonel kabızlıkta gereksiz laboratuvar testi yapmaya gerek yoktur. Sekonder kabızlık yapan bir neden bulunursa bunun spesifik tedavisi yapılmalıdır. Eğer ilaçla ilişkili kabızlık düşünülmüşse kesilebilecek ilaçlar kesilebilir.

## KAYNAKLAR

1. Lembo AJ, Iturrino JC. Constipation. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology/Diagnosis/Management. 11th edition. Editors: Feldman M, Friedman LS and Brandt LJ. Saunders Elsevier, 2021, Philadelphia, PA US. Page: 250-275.
2. Camilleri M, Murray JA. Diarrhea and Constipation. Harrison's Principles of Internal Medicine. 18th Edition. Editors: Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J. Mc Graw Hill. Springer, 2012, Page: 308-319.
3. Constipation: a global perspective. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. 2010.
4. Bharucha AE, Dorn SD, Lembo A, Pressman A. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on Constipation. Gastroenterology 2013;144:211-217.

# KARIN AĞRISI

Prof. Dr. Hüseyin Alkim

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

## Tanım

Karın ağrısı; karının herhangi bir bölgesinde lokalize veya tüm karında yaygın olarak hissedilen hafiften şiddetliye kadar değişebilen acı duygusu veya rahatsızlık hissidir.

## Fizyopatoloji

Ağrı vücudun koruyucu mekanizmalarından biridir. Ağrı reseptörleri ya çok az adaptasyon gösterir ya da hiç göstermez. Böylece uyarın devam eder ve kişinin/hastanın vücuduna zarar verebilecek bir durumdan haberdar olması sağlanır. Ağrıyı algılayan reseptörler mide, bağırsak, safra kesesi gibi içi boş organların kas tabakasında, karaciğer, dalak gibi solid organların ise kapsülünde bulunur. Visseral peritonda ağrı reseptörü yoktur, parietal periton ise somatik sinirlerle inerve edilir ve ağrı duygusunu algılar.

Karın içi organlar normalde deride ağrıya neden olan kesme, ezme veya yırtma gibi uyarılara duyarsızdır. Karın içi organlarda ağrı üç şekilde uyarılabilir:

- 1- İç organ duvarlarının gerilmesi (örneğin; bağırsak tıkanması, dalağın büyümesi),
- 2- İnflamasyonun yol açtığı ödem ve inflamasyona ikincil ortama salınan bradikinin, serotonin, lökotrien ve prostoglandinler gibi kimyasal mediatörler aracılığı ile,
- 3- Kan akımının bozulmasına bağlı gelişen iskemi nedeniyle ağrı oluşabilir.

## Sınıflama

Karın ağrısı ortaya çıktığı süreye (zamana) göre akut, subakut ve kronik diye sınıflandırılır. Kaynak/iletim yoluna göre de visseral, parietal ve yansıyan ağrı olarak üçe ayrılır.

**Süreye göre sınıflama:** Karın ağrısı süresine göre akut, subakut ve kronik diye ayrılabilir. Bu dönemleri belirleyen keskin sınırlar yoktur. Birkaç gündür olan ağrılar akut olarak kabul edilmeli, özellikle 48 saatten kısa olan non-travmatik karın ağrıları ayrı bir antite olan "akut karın" kavramı içinde değerlendirilmelidir. Akut karın ağrısının önemi, bir kısmına acil cerrahi girişim yapılması gerekliliğidir ki bunlara akut cerrahi karın denir. Birkaç aydır devam eden karın ağrısı kronik karın ağrısı sınıfına girer. Bu ikisi arasında kalan ağrılar da subakut karın ağrısı olarak kabul edilir.

**Kaynak/iletim yoluna göre sınıflama:** 1- Visseral ağrı (splanknik ağrı, primer ağrı): Otonomik sinirler ile inerve edilen iç organlardan (visserlerden) kaynaklanan ağrıdır. Visserler (karın içi organlar) boyut değişimi (büyüme), gerilme, distansiyon ve iskemiye karşı duyarlıdır. Visseral ağrı sempatik sinirler tarafından taşınır. Sempatik sinirler spinal kordun her iki tarafına birden sinyal taşır. Bu nedenle künt vasıflı, iyi lokalize edilemeyen, sızlayıcı bir ağrı şeklinde hissedilir. Embriyolojik gelişime göre foreguttan gelişen organların visseral ağrısı epigastriyumda hissedilir. Midgut kaynaklı organların visseral ağrısı periumblikal bölgede hissedilirken, hindgut kaynaklı organların ağrısı hipogastriyumda hissedilir. Birlikte ikincil otonom semptomlar (terleme, solukluk, bulantı, kusma) vardır. Karaciğer, safra kese ve yolları, pankreas, dalak, özofagus, mide ve duodenumun ilk yarısı embriyolojik olarak foreguttan gelişir (celiac trunktan beslenen organlar) ve visseral ağrıları genellikle epigastriyumda hissedilir. Duodenumun distal yarısı, jejunum, ileum, apendiks, çekum, çıkan kolon ve transvers kolonun 2/3 proksimali midguttan gelişir (superior mezenterik arterden beslenen organlar) ve visseral ağrıları periumblikal bölgede hissedilir. Kolonun geri kalan kesimleri ve rektum hindguttan gelişir (inferior mezenterik arterden beslenen organlar) ve visseral ağrıları suprapubik bölgede hissedilir.

2- Parietal ağrı (somatik ağrı, sekonder ağrı): Parietal peritonun uyarıldığı (etkilendiği) durumlarda hissedilen ağrıdır. Enfeksiyöz, kimyasal veya diğer inflamatuvar olayların (inflame organın parietal peritona temas etmesi gibi) parietal peritonu etkilediği durumlarda ortaya çıkar. T6-L1 arasındaki somatik duyuşal spinal sinirler parietal peritonu inerve ederler. Myelinize afferent lifler aynı taraf dorsal kök gangliyonuna ve deri dermatomuna ağrıyı iletir. Bu nedenle parietal ağrının lateralizasyonu (yerinin belirlenmesi) mümkündür. Genellikle peritonitin diğer bulguları ile birlikte. Visseral ağrıya göre daha şiddetli ve daha iyi lokalize bir ağrıdır.

3- Yansıyan ağrı (referred pain): Etkilenen organdan uzakta bir bölgede hissedilen ağrıdır. Spinal kord içerisinde karın içi organlardan gelen visseral afferent sinirler ile başka yerden gelen somatik afferent sinirlerin ikinci basamak nöronları aynı yerde (arka boynuz) sonlanır. Bir sinirden gelen uyarı diğer

bir sinir alanından gelmiş gibi algılanabilir. Örneğin; akut kolesistitte hissedilen sağ omuz ağrısı bir yansıyan ağrıdır.

**Karın ağrısı yapan karın-dışı hastalıklar:** Akciğer kaynaklı alt lob pnömoni, atelettazi veya plörezi ile pulmoner embolide karın üst kadrantlarda ağrı olabilir. Öksürük, nefes darlığı, çarpıntı ve balgam gibi şikayetler sorgulanarak ayırt edilmelidir. Miyokard iskemisi, infarktüsü veya perikarditi olan hastalar çarpıntı, nefes darlığı gibi şikayetleri önemsemeyip epigastrik karın ağrısı ile başvurabilirler. Göğüs kafesinin alt kısmından (kostalardan veya interkostal kaslardan) kaynaklanan ağrılar da karın ağrısı ile karışır. Karın bölgesini tutan zona zosteri olan hastalar karın ağrısı ile başvurabilir.

### Karın Ağrısına Yol Açan Hastalıklar/Durumlar

Karın ağrısına yol açan hastalıklar ağrının hissedildiği lokalizasyonu göre veya ağrıya neden olan batin içi organ ve yapılar göre incelenebilir. Ağrının lokalizasyonuna göre yapılan anlatımda tekrarlar çok olduğundan öncelikle ağrının kaynaklandığı organ/yapıya göre hastalıklar anlatılacaktır.

#### 1- Akut Karın (Batin)

Birçok organdan kaynaklanan, karının herhangi bir yerinde veya diffüz hissedilen, ani başlayan, 48 saatten daha kısa süreli, şiddetli, hastayı hekime başvurmak zorunda bırakan, çoğunlukla cerrahi tedavi gerektiren ağrıdır. Birlikte bulantı, kusma, gaz-gaita çıkaramama, ateş ve şok bulguları olabilir. Mide veya bağırsak delinmesi, akut apandisit, akut pankreatit, akut kolesistit, akut divertikülit, bağırsak obstrüksiyonları, solid organ rüptürleri ve akut mezenterik iskemi akut karın ile prezente olan hastalıklar arasında sayılabilir.

Fizik muayenede ateş, hipotansiyon, taşikardi ve soğuk terleme gibi ciddi hastalık veya şok bulguları olabilir. İnspeksiyonda karın distandü şeklinde görünebilir. Peritonit gelişenlerde ciddi ağrı nedeniyle hasta kıpırdamadan sırt üstü yatar. Perforasyon olanlarda perküsyonda timpanik ses duyulabilir. Oskültasyonda bağırsak hareketleri hiperaktif (tıkanma varsa) veya hipoaktif (peritonit, pankreatit varsa) olabilir. Ayrıca üfürüm veya sürtünme sesi duyulabilir. Palpasyonda tüm kadrantlarda hassasiyet, defans ve rebound saptanır. Laboratuvar incelemelerinde altta yatan hastalığa bağlı olarak anemi, lökositoz, serum elektrolit anormallikleri, hiperamilazemi, hiperlipazemi, laktat ve C-reaktif proteinde (CRP) artış, metabolik asidoz saptanabilir. Organ perforasyonu olanlarda akciğer veya ayakta direkt batin grafisinde (ADBG) diyafram altı serbest hava, bağırsak obstrüksiyonunda ADBG'sinde hava-sıvı seviyeleri görülebilir. Ultrasonografi (USG) ve tomografide hastalanmış organ ile ilgili bulgular yanı sıra batin içi serbest hava ve sıvı saptanabilir.

Akut karınlı bir hastanın tedavisi altta yatan duruma göre değişiklik gösterir. Mide veya bağırsak delinmesi, akut apandisit, solid organ rüptürleri varsa acil cerrahi müdahale gerekir. Akut

pankreatitte temel yaklaşım destek tedavisidir. Akut divertikülitte antibiyotik ilk basamak tedavidir. Akut kolesistitte acil cerrahi müdahale yapılabilir veya antibiyotik ile soğutulduktan sonra elektif cerrahi planlanabilir. Bağırsak tıkanması nazogastrik drenaj ile düzelebilir, ancak acil cerrahi de gerektirebilir.

#### 2- Mide Hastalıkları

**I- Peptik hastalık:** Mide asiditesine bağlı gelişen hastalıklar anlamındadır. Gastro-özofajial reflü hastalığı, mide ve duodenum ülserlerini içerir. Reflüde ağrı substernal bölgede hissedilir, kalp ağrısıyla karışabilir. Ülser ağrıları epigastriyumda (bazen sol üst kadranda) hissedilir. Sırtta, interskapular bölgede yansıyan ağrı olabilir. Mide ülseri daha çok tok karnına ağrıya neden olur. Duodenal ülser ise daha çok aç karnına ağrı yapar, yani uykudan uyandıran ağrıya aklı duodenal ülser gelmelidir. Birlikte midede ekşime, yanma, bulantı, şişkinlik, çabuk doyma ve sık acıkma şikayetleri olabilir. Muayenede epigastrik bölgede palpasyonla hassasiyet vardır. Kanama, perforasyon ve obstrüksiyon gibi ülserle bağlı komplikasyonlar gelişebilir. Perforasyon gelişirse ağrı birden şiddetlenir ve akut karın tablosu oluşur. Duodenumun apeks kısmında kısmi veya tam tıkanma gelişebilir. Bu durumda palpasyonla mide üzerine bastırıldığında klepotaj (çalkantı sesi) duyulabilir. Laboratuvar bulgusu pek olmaz. Kan kaybına bağlı anemi olabilir. Tıkanma varsa aşırı kusmaya ikincil hipokloremik hipokalemik alkaloz gelişebilir. Gastroskopik inceleme ile mide ve duodenum ülseri, gastrit, özofajit saptanabilir. Tedavide anti-asitler ve proton pompa inhibitörleri kullanılır.

**II- Dispepsi:** Epigastriyumda tekrarlayan ısrarcı rahatsızlık hissi olarak tanımlanabilir. Üst karında ağrı, gerginlik, postprandial dolgunluk, erken doyma, iştahsızlık, bulantı, geğirti, regürjitasyon ve yanma gibi şikayetlerin hepsine birden dispepsi denir. Peptik ülser hastalığı, kese hastalıkları, pankreas hastalıkları bu semptomlara neden olabilir, buna organik dispepsi denir. Bir sebep bulunamayan gruba fonksiyonel dispepsi denir, bu durumda psikososyal faktörlerin katkısı vardır. Muayenede epigastrik hassasiyet olabilir. Laboratuvar bulgusu yoktur.

**III- Gastrit:** Gastrit midenin patolojik incelemesinde mide mukozasında inflamasyon görülmesi anlamındadır. *Helicobakter pylori* gastriti dünya nüfusunun üçte ikisinde bulunur ve peptik ülser, mide kanseri ve lenfoma ile ilişkilidir. Ancak *Helicobakter pylori* gastriti olanların çok azında dispepsi şeklinde semptom vardır. Eroziv gastrit/gastropati ise eksojen irritanlar (alkol, aspirin ve diğer non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar ve diğer birçok ilaç) ile veya stres ve iskemiye ikincil mide mukozasında gelişen hasarları içerir. Ciddi epigastrik ağrıya neden olabilir. Gastroskopi ile tanı konur.

**IV- Mide kanserleri:** Büyük çoğunluğu adenokarsinom, çok az bir kısmı lenfomadır. Erken dönemde şikayete pek neden olmaz. Epigastrik bölgede ağrı yanı sıra iştahsızlık, midede dolgunluk, çabuk doyma şikayetleri olabilir. Bulantı-kusma, kan kaybı ve



kilo kaybı sıktır. Kanamaya neden olabilir. Palpasyonla epigastrik bölgede kitle ve hassasiyet saptanabilir. Geç dönemde anemi ile başvurabilir. Gastroskopi ile lezyon görülerek biyopsi alınır ve histopatolojik tanı konulur. USG ve tomografide midede asimetrik duvar kalınlık artışı görülebilir.

### 3- Karaciğer ve Safra Kese/Yolları Hastalıkları

**I- Kolelitiazis/kolesistit:** Kolelitiazis safra kesesinde taş bulunmasına verilen addır. Kolesistit safra kesesi iltihabı demektir. Çoğunlukla taşla birlikte, buna taşlı kolesistit denir. Taş olmadan da iltihaplanma olabilir ve alküloz (taşsız) kolesistit denir.

Taş kese boynuna yerleşip kese boşalmasını bozduğunda ağrı (biliyer kolik) gelişir. Genellikle yağlı/ağır bir yemekten sonra gelişen, en fazla 5-6 saat süren sağ üst kadranda ağrısı şeklindedir. Birlikte bulantı-kusma olabilir. Daha uzun süren ağrılarda kolesistit geliştiği kabul edilir. Bu durumda ağrı kalıcıdır. Medikal (antibiyotik) veya cerrahi tedavi uygulanmadan ağrı geçmez. Bulantı kusmanın yanına ateş eklenir.

Safra kesesinden kaynaklanan ağrılar sağ üst kadranda hissedilir, bazen epigastriyumda da hissedilebilir. Ayrıca sağ omuzda yansıyan ağrıya neden olabilir.

**II- Koledok taşı/kolanjit:** Koledok taşı safra yollarında taş olması durumu olup, safra yollarında iltihaplanma olduğunda kolanjit olarak adlandırılır. Sağ üst kadranda ağrı (bazen epigastriyumda) ile birlikte ateş ve sarılık da olabilir.

**III- Hepatomegali:** Karaciğer boyutunun normalden daha büyük olması anlamındadır. Karaciğer yağlanması, hepatitler, siroz, kalp yetmezliği, gibi hepatomegaliye neden olan bütün hastalıklarda karaciğer kapsülünün gerilmesine bağlı olarak sağ üst kadranda ağrı olabilir. Etiyolojiye göre ek bulgular değişir.

**IV- Budd-Chiari sendromu:** Hepatik venlerin veya inferior vena cavanın tıkanmasına verilen addır. Sağ üst kadranda ağrısı ile birlikte iştahsızlık, bulantı, karında asit ve bacaklarda şişme olabilir.

**V- Portal ven trombozu:** Portal ven trombozu özellikle akut geliştiğinde sağ üst kadranda veya epigastrik ağrı ile başvurabilir. Birlikte asit olabilir.

**VI- Karaciğer apsesi:** Sağ üst kadranda ağrısı yanı sıra titremeye yükselen ateş olabilir.

**VII- Karaciğer, safra kese ve yolları kanserleri:** Karaciğer hücrelerinden (hepatositlerden) köken alan kansere hepatoselüler karsinom denir. Çoğunlukta hepatit ve/veya siroz da vardır. Biliyer epitel kaynaklı kansere ise kolanjiyokarsinom denir. Safra kesesi kanseri genellikle taşla birlikte, Karaciğer metastazına bağlı sağ üst kadranda ağrısı birçok kanserin ilk bulgusu olabilir. En sık mide, pankreas, kolon, akciğer ve meme kaynaklı kanserler karaciğere metastaz yapar.

Karaciğer ve safra kese/yol hastalıklarında, inspeksiyonda deri veya skleralar sarı, assite bağlı karın normalden bombe

olabilir. Perküsyon ve palpasyonla karaciğer boyutunda büyüme saptanabilir. Palpasyon ile sağ üst kadranda hassasiyet olabilir. Akut kolesistitte Murphy hassasiyeti vardır. Palpasyonla karaciğer sertliği, yumuşaklığı, kontür düzensizliği ile altta yatan hastalık hakkında bulgu elde edilebilir.

Laboratuvar incelemelerinde değişik düzeylerde karaciğer enzim [aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkalen fosfataz (ALP), gama glutamil transferaz (GGT), laktat dehidrogenaz (LDH)] ve bilirubin yükseklikleri, protrombin zamanı-internasyonal normalize ratio'da uzama, düşük albümin saptanabilir. Kolelitiaziste laboratuvar normaldir. Kolesistitte lökositöz ve CRP artışıyla birlikte beş kata kadar olan ALT ve AST yüksekliği saptanabilir. Ayrıca 5 mg/dL'yi aşmayan hiperbilirubinemi olabilir. Koledok taşında ALP, GGT ve bilirubin düzeyleri artmış bulunabilir. Kolanjitte lökositöz ve yüksek CRP ile birlikte daha yüksek seviyede ALT, AST, ALP, GGT ve bilirubin artışları saptanabilir. Kese taşını en iyi gösteren yöntem USG'dir. Kese içerisinde akustik gölgesi olan hareketle yer değiştiren hiperekojenik yapılar şeklinde görülür. Kolesistitte kese duvar kalınlığı artar, perikolesistik sıvı olabilir. Koledok taşları USG ile saptanabilir, ancak manyetik rezonans (MR) kolanjiyografi daha duyarlıdır. Kolanjitte koledok duvarının kalınlaştığı görülebilir. USG, tomografi ve MR ile karaciğer boyutunun arttığı gösterilebilir, yine karaciğer içindeki hiper, hipo veya izoekoik kitleler saptanabilir.

### 4- Pankreas Hastalıkları

**I- Akut pankreatit:** Pankreas bezinin ani (ve kısa süreli) olarak iltihaplanması anlamındadır. Çoğunlukla safra taşına bağlı gelişir ve akut biliyer pankreatit adını alır. Alkol, ağır yağlı yemekler, hiperlipidemi ve birçok ilaç diğer nedenler arasında sayılabilir. Ağrı epigastriyumda, veya yarım kuşak tarzında sol üst kadranda hissedilir. Bazen tam kuşak tarzında çepeçevre üst karında hissedilir. Sırt üstü yatmakla şiddetlenip, öne doğru eğilmekle azalan bir ağrıdır. Bulantı, kusma, iştahsızlık eşlik eden şikayetlerdir. Paralitik ileusa ikincil gaz-gayta çıkaramama olabilir. Özellikle biliyer pankreatitte kolanjit bulguları sıklıkla vardır.

**II- Kronik pankreatit:** Pankreas bezinin uzun süreli (süreğen) iltihaplanması demektir. Ağrı özellikleri daha uzun süreli olması dışında akut pankreatitle benzerdir. Ekzokrin pankreas yetmezliğine ikincil yağlı ishal (steatore), gaz, şişkinlik ve hazımsızlık görülebilir. Kilo kaybı sıktır.

**III-Pankreas kanserleri:** Pankreas kaynaklı kanserler çoğunlukla adenokanserdir. Ağrı özellikleri benzerdir ancak çok daha şiddetli olabilir. Özellikle sinirlere bası/invazyon gelişirse dayanılmaz ağrılara neden olabilir. Kilo kaybı sıktır.

Pankreas hastalıklarında palpasyonla epigastrik hassasiyet saptanabilir. Akut pankreatitte defans ve rebound olabilir, bağırsak sesleri azalır/kaybolur. Hemorajik akut pankreatitte Gray-Turner ve Cullen bulguları görülebilir. Kronik pankreatitte

ve pankreas kanserinde hasta kaşektik olabilir. Pankreas kanserlerinde epigastriyumda palpasyonla kitle saptanabilir.

Akut pankreatitte daha belirgin olmak üzere pankreas hastalıklarında 3 katı aşan amilaz ve lipaz yüksekliği yanı sıra lökositoz ve CRP'de artış saptanır. Birlikte hiperglisemi de olabilir. Akut pankreatitte ADBG'de sentinel lup görülebilir. USG, bilgisayarlı tomografi (BT) veya MR ile pankreatik ve peripankreatik ödemle birlikte batın içerisindeki sıvılar saptanabilir.

Kronik pankreatitte ADBG'de pankreas lojunda kalsifikasyon görülebilir. USG, MR ve BT ile pankreas dokusunun atrofiye olduğu ve pankreatik kanalın (Wirsung) genişlediği saptanabilir. Pankreas kanserleri USG, BT veya MR ile saptanabilir.

### 5- Dalak Hastalıkları

Splenomegali, dalak boyutunun normalden daha büyük olması demektir. Dalak kapsülünün gerilmesine bağlı sol üst kadranda künt bir ağrıya neden olabilir. Birlikte ateş, halsizlik, gece terlemesi, kilo kaybı gibi altta yatan hastalığın semptomları olabilir. Siroz, splenik veya portal ven trombozu, hepatitler, enfeksiyöz mononükleoz, *salmonella*, sıtma, lenfoma, miyeloproliferatif hastalıklar, enfektif endokardit ve otoimmün hemolitik anemiler splenomegali yapan hastalıklar arasında sayılabilir. Dalak infarktı, apsesi, dalak rüptürü ciddi ağrıya neden olabilir.

Muayenede traube alanı kapalı olabilir, palpasyonla dalak ele gelebilir. Laboratuvarında anemi, hemoglobin fazlalığı, lökopeni, lökositoz ve trombositopeni veya trombositoz olabilir. USG ile dalak boyutunun büyüdüğü saptanabilir, ayrıca infarkt, apse ve rüptür gösterilebilir. BT ve MR ile daha iyi değerlendirme yapılır.

### 6- İnce ve Kalın Bağırsak Hastalıkları

**I- Besin zehirlenmeleri:** Ağızdan alınan herhangi bir gıdada bulunan toksinlere (çoğunlukla bakteri kaynaklı) bağlı gelişen zehirlenmedir. Hastalığın sebebi bakteri değil, bakterinin ürettiği toksindir. Bu nedenle gıda alındıktan kısa süre sonra gelişir. Epigastrik ağrıyla birlikte bulantı, kusma, ishal ve ateş olabilir. Epigastrik bölgede palpasyonla hassasiyet vardır. Kusmaya bağlı elektrolit eksiklikleri (hipokalemi, hipokloremi) olabilir. Görüntüleme bulgusu yoktur.

**II- Enfeksiyonlar [gastroenteritler, *salmonella*, tüberküloz (tbc)]:** Gastroenterit; virüs veya bakterilere bağlı gelişen mide-bağırsak iltihabı demektir. Erken dönemde şiddetli epigastrik ağrıyla birlikte bulantı, kusma, ishal ve ateş olabilir. İlerleyen dönemlerde ağrı tüm karına yayılabilir veya sağ alt kadrana yerleşebilir. *Salmonella* enfeksiyonlarında ciddi sağ alt kadranda ağrısıyla birlikte ateş ve ishal görülebilir. Tbc'de daha hafif ve daha kronik bir ağrıyla birlikte kilo kaybı ve gece terlemesi olabilir.

Palpasyonla tüm karında veya epigastriyum veya sağ alt kadranda lokalize hassasiyet olabilir. Oskültasyonda bağırsak

sesleri hiperaktif şekilde duyulur. Ateş, hipotansiyon, taşikardi, mukozalarda kuruluk ve deri turgor ile tonusunda azalma vardır. *Salmonella* enfeksiyonunda ateş ile birlikte sağ alt kadranda hassasiyet yanı sıra taşikardi veya tam tersi bradikardi olabilir. Laboratuvarında lökositoz, CRP'de artış bulunabilir. Kusma ve ishalle kayba bağlı hiponatremi ve hipokalemi gelişebilir. Aşırı sıvı kaybı olursa üre ve kreatininde artış görülebilir, akla kolera gelmeli. Gaita mikroskopisinde lökosit ve eritrosit saptanabilir, gaita kültüründe patojen üreyebilir. ADBG'de hava/sıvı seviyeleri olabilir. USG ve BT ile bağırsak duvarında kalınlaşma saptanabilir. Kolonoskopik görüntü, biyopside aside rezistan basil pozitifliği, tbc kültür-PCR ile tbc tanısı doğrulanmalıdır.

**III- Gastrointestinal sistem parazitizmaları:** *Giardia lamblia* proksimal bağırsağa (duodenuma) yerleşir, ağrıdan çok bulantı, ishal ve malabsorbsiyonla prezente olur. Tenyalar (*Tenia solium*, *Tenia saginata* ve *Hymenopsis nana*) ve kancalı kurtlar (*Ascaris lumbricoides* ve *Necator americanus*) ince bağırsağa yerleşir. Kıl kurt (*Enterobius vermicularis*) kalın bağırsakta enfestasyon oluşturur. Tüm karında yaygın veya sağ alt kadranda müphem bir ağrıya neden olabilirler. Perianal kaşıntı, ağızda sulanma, kilo alamama, çabuk acıkma gibi şikayetler eşlik edebilir. Hareketli tenya segmentleri ve kıl kurtlar makattan kendi kendine çıkabilir. *Entamoeba histolytica*, amipli dizanteri denen kanlı, mukuslu ishale giden kalın bağırsak iltihabına neden olur. Şiddetli alt kadranda (özellikle sol alt kadranda) ağrısına neden olur. Gaita incelemelerinde parazitin yumurtası veya amip kist veya trofozoitleri saptanabilir. Kıl kurt için selofan bant yöntemiyle inceleme yapılmalıdır. Görüntüleme bulgusu amibik kolit dışında yoktur.

**IV- İnflamatuvar bağırsak hastalığı:** Crohn hastalığı ve ülseratif kolit bağırsakların sebebi bilinmeyen kronik iltihabi hastalıklardır. Ülseratif kolit sadece kalın bağırsağı tutar, kanlı mukuslu ishal tipik özelliğidir. Sıklıkla sol alt kadranda ağrısına neden olur, bazen yaygın karın ağrısı olabilir. Crohn hastalığı ağızdan makata kadar sindirim sisteminin herhangi bir yerini tutabilir, tuttuğu yere bağlı olarak karnın her yerinde ağrıya neden olabilir. En sık sağ alt kadranda ağrı yapar, ishal vardır, kan beklenmez, ileus veya kabızlığa neden olabilir. Muayenede tüm karında palpasyonla yaygın veya lokal hassasiyet saptanabilir. Crohn'da sağ alt kadranda hassasiyet, defansla birlikte ele gelen kitle saptanabilir. Ülseratif kolitte hassasiyet çoğunlukla sol alt kadranda. Anemi, lökositoz, trombositoz ve CRP'de artış olabilir. USG, BT ve MR ile bağırsak duvarında kalınlaşma saptanabilir, ancak esas tanı yöntemi kolonoskopik incelemedir.

**V- İrritabl bağırsak hastalığı:** Kalın bağırsakların, organik bir neden olmadan doğru işlev görmemesine verilen addır. Ağrı ve dışkılama problemleriyle ortaya çıkan bir tablo olarak tanımlanabilir. Yaygın, sol alt kadranda veya epigastrik ağrıyla birlikte gaz, şişkinlik ve defekasyon düzensizliği vardır. Laboratuvar ve görüntüleme bulgusu yoktur.



**VI- Malabsorbsiyon:** Emilim bozukluğu demek olup özellikle ince bağırsak kaynaklı birçok hastalığı içerir. Laktoz (süt şekeri) intoleransı, gluten sensitif enteropati, Whipple hastalığı ve ekzokrin pankreas yetmezliği malabsorbsiyona neden olan hastalıklar arasında sayılabilir. Genellikle şiddetli olmayan periumblikal veya yaygın karın ağrısı olur. Birlikte ishal, şişkinlik ve kilo kaybı olabilir. İnceksiyonda karın normalden bombe görülebilir, palpasyonla tüm karında yaygın hassasiyet saptanabilir, oskültasyonla bağırsak sesleri artmış bulunabilir. Anemi, lenfopeni, elektrolit eksiklikleri ve hipoalbuminemi olası laboratuvar bulgularındandır. USG ile bağırsak duvarlarında kalınlaşma ve asit saptanabilir.

**VII- İntestinal obstrüksiyon (ileus, invajinasyon):** İleus (bağırsak tıkanması-obstrüksiyonu) bağırsak lümeninin tümör gibi sebeplerle içten veya yapışıklık (brit), fıtık gibi sebeplerle dıştan kısmi ya da tam olarak tıkanmasıdır. Buna mekanik ileus denir ve bağırsakların herhangi bir yerinde olabilir. Hipokalemi gibi elektrolit bozuklukları ve peritonite neden olan hastalıklarda bağırsakların hareketlerinin durmasına bağlı da ileus gelişebilir, buna parolitik ileus denir. İnvajinasyon bir bağırsak kısmının diğer kısım içerisine teleskop gibi kayarak girmesi sonucu oluşan özel tip ciddi bir bağırsak tıkanıklığıdır.

İleusta kolik tarzı aralıklı ağrı, gaz, gaita çıkaramama, bulantı, kusma olur. İnvajinasyonda ileustan farklı olarak birlikte rektal kanama da olabilir. İnceksiyonda distandü karın ve skar izleri görülebilir. Perküsyonla timpanik ses duyulabilir. Palpasyonla karında yaygın hassasiyet, tıkanmanın olduğu alanda daha yoğun hassasiyet, defans ve rebaund saptanabilir. Oskültasyonda bağırsak sesleri artmış, metalik şekilde duyulur. Parolitik ileusta bağırsak sesleri çok azalmış veya kaybolmuş bulunur.

Lökositoz ve CRP'de artış saptanır. Parolitik ileusta hipokalemi bulunabilir. ADBG'de dilate ince veya kalın bağırsak ansları, ince bağırsak sıralı gaz görünüşleri ve hava-sıvı seviyeleri görülebilir. BT ile obstrüksiyonun seviyesi saptanabilir.

**VIII- Gastrointestinal sistem motilite bozuklukları:** Düz kas ve/veya sinir hasarına neden olan hastalıklarda gastrointestinal sistemin motilitesinde bozulma olabilir. Konjenital (örneğin; intestinal psödoobstrüksiyon) olabileceği gibi, edinsel (örneğin; Parkinson hastalığı, uzun süreli diabetes mellitus, omurilik yaralanması) de olabilir. Sıklıkla yaygın, bazen periumblikal ağrıya neden olur. Birlikte şişkinlik, ishal ve kabızlık olabilir. İnceksiyonda distansiyon, palpasyonda hafif hassasiyet, dinlemede bağırsak seslerinde artma veya azalma saptanabilir. ADBG'sinde ve BT'de dilate bağırsaklar görülebilir.

**IX- Divertiküler hastalıklar:** Divertikül; bağırsak duvarında dışa doğru fıtıklaşmayla oluşan keseye verilen addır. Birden çok olduğunda divertiküloz, iltihaplanmasına divertikülit denir. Meckel divertikülü konjenital ve ileumdadır, içerisinde ektopik mide mukozası bulunabilir; divertikülit, perforasyon ve

invajinasyona neden olabilir. Genellikle sağ alt kadranda ağrısı, bazen periumblikal ve sağ lomber ağrı ile başvurabilir. Edinsel ince bağırsak divertikülozu daha çok bakteriyel aşırı çoğalmaya neden olarak ishal ve malabsorbsiyona yol açar, diffüz karın ağrısına neden olabilir.

Yaş arttıkça kalın bağırsakta divertikül gelişme ihtimali artar. En çok sigmoid kolon, ikinci sıklıkta çıkan kolonda gelişir. Kolon kaynaklı divertiküllerin iltihaplanma riski yüksektir. Sol alt kadranda ciddi ağrıya neden olabilir. Divertikülit geliştiğinde subfebril ateşle birlikte palpasyonla hassasiyet, defans ve rebaund saptanabilir. Meckel divertikülünde sağ alt kadranda, kolon divertikülünde sol alt kadranda defans ve rebaund saptanır.

Anemi olabilir. Divertikülit geliştiğinde lökositoz ve CRP'de artış olur. BT ile duvardan dışarı doğru uzanan kesecikler şeklinde görünen divertiküller saptanabilir. Divertikülit geliştiğinde o alandaki duvarın kalınlaştığı ve etraf dokuların inflame olduğu görülür.

**X- Akut apandisit:** Akut apandisit, apendiksin iltihaplanması olup acil cerrahi tedavi gerektirir. Genellikle epigastrik veya periumblikal bölgede künt, müphem ağrı (visseral ağrı) ile başlar. Bu ağrı 6-24 saat içinde sağ alt kadrana doğru yerleşir ve daha iyi lokalize edilir (somatik ağrı). Birlikte iştahsızlık, ateş, bulantı ve ileus bulguları olabilir. Sağ bacakta ve testislerde yansıyan ağrı hissedilebilir. Ateşle birlikte palpasyonla McBurney noktasında defans ve rebaund saptanır. Oskültasyonda bağırsak sesleri artmış bulunabilir. Lökositoz ve CRP'de artış olur. USG ile apendiks duvarının kalınlaştığı, çapının arttığı ve peristaltizminin kaybolduğu saptanabilir. BT'de de benzeri görüntüleme bulguları görülebilir.

**XI- İnce ve kalın bağırsak kanserleri:** İnce bağırsak kaynaklı kanserler seyrek görülür, kolon kaynaklı kanserler en sık görülen kanserlerdendir. Lezyonun lokalize olduğu yere göre değişen yerlerde ağrı hissedilebilir. Defekasyon alışkanlığında değişiklik, dışkıda kan, kilo kaybı eşlik edebilir. Bağırsak kanserleri ileusun da önemli nedenlerindedir. Kanser bulduğu alanda palpasyonla hassasiyet ve ele gelen kitle hissedilebilir. Anemi olabilir. Kolon kanserinde gaitada gizli kan pozitif olabilir. BT ile bağırsak duvarında asimetric kalınlaşma saptanır. Kolonoskopi ile kolon kanserinde lezyon görülüp biyopsi alınarak histopatolojik kesin tanı konulabilir

## 7- Üriner Sistem Hastalıkları

**I- Üriner sistem taş hastalığı (böbrek, ureter, mesane taşı):** Taşın üriner sistemin herhangi bir kısmını tıkmamasına bağlı gelişen kolik tarzı ağrıya (renal kolik) neden olur. Ani başlayan sancılı tarzında şiddetli bir ağrıdır. Birlikte idrar yapamama, idrarda kan olması, dizüri, bulantı, kusma olabilir. Taşın bulunduğu yere göre ağrı lokalizasyonu değişir. Renal pelvis taşları lomber bölgede, ureter alt uç taşları her iki alt kadranda, mesane veya uretra taşları hipogastriyumda kolik tarzı ağrıya neden olur. Renal

koliği olan hasta yerinde duramaz, rahat edecek bir pozisyon bulabilmek için devamlı hareket halindedir, ancak bulamaz.

**II- Üriner sistem enfeksiyonları (piyelonefrit, sistit):** Böbrek enfeksiyonuna piyelonefrit, mesane enfeksiyonuna sistit, üretra enfeksiyonuna uretrit denir. Ağrı taş ağrısından daha hafif ve künttür, lokalizasyon benzerdir. Birlikte ateş, idrar yapamama, sık idrara gitme, dizüri, bulantı-kusma olabilir.

**III- Üriner obstrüksiyon (hidronefroz, glob vezika):** Hidronefroz, oluşan idrarın böbreklerden akışına engel olan herhangi bir durumda (taş, tümör, darlık, dıştan bası) renal pelvisin genişlemesiyle birlikte renal parankimin incelmesine verilen addır. Lomber bölgede künt ağrıya neden olur. Glob vezika, taş, mesane tümörü veya prostat büyümesi gibi problemlere bağlı olarak mesanenin boşalamayarak aşırı dolmasına verilen addır. Hipogastrik şiddetli ağrıya neden olur. Uzun süren glob vezika durumunda birlikte hidronefroz da görülebilir. Altta yatan hastalığa ikincil semptomlar birlikte bulunabilir.

**IV- Testis torsiyonu:** Testisin kendi etrafında dönmesi demektir. Testise gelen kan akımı bozulur, testiste nekroza kadar giden hasar gelişebilir. Çoğunlukla yenidoğanlarda ve adölesan erkeklerde, sıklıkla tek taraflı nadiren bilateral olabilir. Testislerde, her iki alt kadranda ve hipogastriyumda şiddetli ağrıya neden olur. Skrotumda şişlik, kızarıklıkla birlikte bulantı da olabilir. Acil ameliyat gerektiren bir durumdur.

Üriner sistem hastalıklarında palpasyonla lomber bölgede veya alt kadrarlarda hassasiyet saptanabilir. Perküsyonla kostovertebral açı hassasiyeti bulunabilir. Akut piyelonefritte 40 dereceye çıkan ateş olabilir. Hidronefrozda lomber bölgede böbrek palpe edilebilir. Glob vezikada karın alt kısmında perküsyonla açıklığı aşağıya bakan matite, palpasyonla ele gelen düzgün sınırlı kitle (mesane) saptanır. Testis torsiyonunda skrotumda kırmızı/mor renk değişikliğiyle birlikte hassasiyet, skrotumda ve testiste şişme/büyüme bulunur.

Taş hastalığında hematüri, üriner sistem enfeksiyonlarında piyüri, lökositöz ve CRP'de artış olabilir. Üriner obstrüksiyonda üre ve kreatininde artış ve hiperkalemi saptanabilir. Testis torsiyonunda başlangıçta laboratuvar bulguları normaldir, enfeksiyon eklenmiş ise lökositöz ve CRP'de artış olabilir. Direkt üriner sistem grafisinde radyopak taş görülebilir. USG ve kontrastsız BT ile taşlar daha iyi saptanır. USG veya BT ile enfekte olan organın (böbrek, mesane) ödemli, duvarın kalınlaşmış olduğu saptanabilir. USG veya tomografi ile hidronefrozda böbreğin normalden büyük olduğu, renal pelvisin genişlediği, glob vezikada ise idrarla distandü mesane görülür. Testis torsiyonunda Doppler USG ile testisin kan akımının azaldığı veya tamamen kaybolduğu saptanır.

## 8- Kadın Hastalıkları

**I- Over hastalıkları (over kisti, kist torsiyonu, kist rüptürü ve tümörleri):** Overlerde çoğunlukla hormonal değişikliklere bağlı kistler gelişir. Kistler buldukları alt kadranda künt ağrıya neden olur. Kistin kendi etrafında dönmesine torsiyon,

kistin delinip içindeki sıvı veya kanı sızdırmasına kist rüptürü denir. Torsiyon ve rüptür acil cerrahi girişim gerektiren şiddetli ağrı ve şok bulguları ile prezente olur. Over kaynaklı kanserler bulunduğu alt kadranda müphem, künt ağrıya neden olur, ileri evrede asit ile başvurulabilir.

**II- Uterus ve serviks tümörleri:** Uterusun endometrium tabakasından kaynaklanan kanserler adenokanser, serviksten kaynaklanan kanserler skuamöz hücreli kanserdir. Uterusun kas tabakasından kaynaklanan benign özellikli miyomlar çok büyük boyutlara ulaşabilir. Hipogastrik ve her iki alt kadranda ağrısına neden olabilirler, birlikte vajinal kanama görülebilir.

**III- Gebelik ve dış gebelik:** Gebelik zaman zaman ağrıya neden olabilir, özellikle 3. trimesterde yalancı doğum sancısı denen kramp tarzı ağrılar olabilir. Düşük olduğunda şiddetli ağrıya birlikte vajinal akıntı-kanama ve ateş olabilir. Dış (ektopik) gebelik rahim dışına (tubalar, pelvik bölge) yerleşen gebelik demektir. Her iki alt kadranda ciddi ağrıya neden olur, adet gecikmesi olan bir kadında akla gelmelidir. Ektopik gebelik tanı konup opere edilmezse sıklıkla rüptürle sonuçlanır. Akut karın/şok gelişir.

**IV- Tuba-ovarian Apse:** Fallopian tüplerini ve overleri içine alan ciddi enfeksiyon demektir. Alt kadrarlarda ağrıya birlikte yüksek ateş olur.

**V- Premenstrüel sendrom:** Adet öncesi 1-2 gün ve adet ilk günlerinde alt kadrarlarda ağrıya birlikte gaz, şişkinlik, baş ağrısı, kas eklem ağrıları, uykusuzluk, huzursuzluk olabilen bir tablodur.

**VI- Mittelschmerz:** Ovulasyon (yumurtanın çatlaması) sırasında görülen ağrıya verilen addır. Alt kadrarlarda künt bir ağrıya neden olur. Adetten 14 gün önce gelişen, bir veya iki gün süren bir ağrıdır.

Muayenede ateşle birlikte her iki alt kadranda veya hipogastriyumda palpasyonla hassasiyet, defans veya rebaud saptanabilir. Vajinal tuşe ile hassasiyet saptanabilir. Gebelikte palpasyonla büyümüş uterus ele gelir ve oskültasyonda fetal kalp sesleri duyulur. Over hastalıklarında anemi, lökositöz ve CRP'de artış olabilir. Uterus ve serviks tümörlerinde anemi saptanabilir. Gebelik ve dış gebelikte  $\beta$ -HCG'de artış vardır. Tuba-ovarian apse de lökositöz ve CRP'de artış olabilir. Premenstrüel sendrom ve Mittelschmerz'in laboratuvar bulgusu yoktur.

USG ile overde kist varlığı, boyutu, kistin torsiyone veya rüptüre olduğu ve over tümörleri saptanabilir. USG'nin yetersiz kaldığı durumlarda MR kullanılabilir. Uterus ve serviks tümörleri USG veya MR ile saptanabilir. USG ile büyümüş uterus içerisindeki gebelik kesesi ve fetüs, dış gebelikte ise rahim dışı bir alanda kese ve fetüs görülebilir. Tuba-ovarian apse USG veya MR ile saptanabilir. Premenstrüel sendrom ve Mittelschmerz'de görüntüleme bulgusu yoktur.

## 9- Damarsal Yapıların Hastalıkları

**I- Aort anevrizması, disseksiyonu, rüptürü:** Aort anevrizması, aortada fusiform veya sakküler bir genişleme olması demektir. Sıklıkla asemptomatiktir, ağrı yapmaz. Anevrizmanın yırtılıp kanamasına anevrizma rüptürü, tam yırtılma olmadan aort duvarının ikiye ayrılarak, iki yaprak arasına kan dolmasına aort disseksiyonu denir. Rüptür ve özellikle disseksiyon geliştiğinde epigastriyum veya karın orta hatta daha yoğun hissedilen çok şiddetli ağrı olur. Sırtta, leğen kemiğinde ve bacaklarda yansıyan ağrıya neden olabilir. Birlikte şok belirtileri olabilir.

Aort anevrizmasında palpasyonla epigastriyumda pulsatil kitle ele gelebilir, oskültasyonda sistolik üfürüm duyulabilir. Rüptür veya disseksiyonda şok bulgularıyla birlikte epigastriyum veya tüm karında yaygın hassasiyet, defans ve rebound olur. Anevrizmada laboratuvar bulgusu olmaz. Rüptür veya disseksiyon geliştiğinde hematokrit düşer. USG veya BT ile aortanın çapının normalden büyük olduğu saptanır. Aort anevrizma rüptüründe genişlemiş aortanın duvarının bir alanda bütünlüğünün bozulduğu, aorta etrafında ve retroperitonda kan biriktiği USG veya BT ile gösterilebilir. Aort disseksiyonunda USG veya BT ile aorta duvarının ikiye ayrıldığı ve duvar arasına sızmış kan saptanabilir.

**II-Mezenterik iskemi:** Sindirim sistemini besleyen arter ve/veya venlerin tam veya kısmi tıkanmasına bağlı gelişir. Ciddi tansiyon düşüklüğü olduğunda tıkanma olmadan da mezenterik iskemi olabilir.

Akut mezenterik iskemi hızlı ve tam tıkanma olduğunda gelişir. Ani başlayan, birkaç saat içinde şiddeti giderek artan ve genellikle göbek çevresi veya tüm karında yaygın hissedilen şiddetli karın ağrısı olur. Ağrı bazen müphem olabilir. Birlikte şok bulguları, bulantı, kusma, ateş ve ishal olabilir. Dışkıda kan görülebilir. İnceleme karın distandü olabilir. Palpasyonla hafif hassasiyet, oskültasyonda bağırsak sesleri azalmış bulunur. Laboratuvarında lökositoz ve CRP'de artış bulunabilir. Özellikle laktatta ciddi artış olur. USG veya BT ile aortadan çıkan ana damarlarda tıkanma, bağırsak duvarında kalınlaşma ve batın içi sıvı birikimi saptanabilir.

Kronik mezenterik iskemi batındaki 3 ana damardan 2'sinde ciddi daralma varsa gelişir. Yemek yedikten 15-60 dakika sonra başlayan şiddetli karın ağrısı olur. Ağrı sıklıkla periumblikal veya epigastriktir. Ağrı şiddetli bir şekilde 60-90 dakika sürer ve kendiliğinden kaybolur. Hastalar daha az yemek yiyerek karın ağrısını azaltmaya çalışır. Bu nedenle ciddi kilo kaybına neden olabilir.

## 10- Karın Duvarı Hastalıkları

**I- Fıtıklar:** Belli başlıcaları inguinal (direkt ve indirekt), femoral, umblikal, epigastrik ve insizyonel diye adlandırılan fıtıklar, fıtığın bulunduğu bölgede ağrıya neden olurlar. Ayrıca fıtık içerisine giren bağırsaklar ileusun en önemli nedenlerindedir.

**II- Rektus kası hematomu:** Rektus kası içine kanama olması durumudur. Sıklıkla göbek altı alanda gelişir. Spontan olabildiği gibi travmaya ikincil veya antiagregan, antikoagülan kullanımına bağlı olarak da gelişebilir.

**III- Karın duvarı ağrısı sendromu:** "Anterior cutaneous nerve entrapment syndrome" veya abdominal kutanöz sinir tuzak sendromu diye de adlandırılır. Travmalar veya kas hasarlarına bağlı geliştiği düşünülmektedir. Rektus kasından kaynaklanan bir ağrıdır ve hassas tetikleyici bir nokta vardır.

Hasta sırtüstü yatarken destek almadan karın kasları gerilecek şekilde başını veya ayaklarını kaldırır, bu durumda karın ağrısı şiddeti değişmez veya artar ise buna Carnett işareti pozitif denir. Ağrının karın duvarından kaynaklandığı gösteren bulgudur.

## 11- Karın Travması

Künt karın travmalarında solid organlarda (karaciğer, dalak, pankreas veya böbrekler) yırtılma (rüptür) olabilir. Rüptürün olduğu organa uyan lokalizasyonda karın ağrısı olur. Aşırı kanamaya ikincil hipotansiyon ve şok gelişebilir. Böbrek travmalarında bu bulgulara hematüri eşlik edebilir.

Delici/kesici batın travmalarında ise herhangi bir batın içi organ yaralanabilir. Solid organ yaralanmalarının belirtileri benzerdir. İçi boş organ (mide, bağırsak, safra kesesi) perforasyonlarında şiddetli, yaygın karın ağrısı olur. Tablonun ilerlemesiyle hipotansiyon ve şok bulguları gelişebilir.

Karın travmaları akut batın kavramı içinde değerlendirilmelidir.

## 12- Periton Hastalıkları

**I-Ailevi Akdeniz ateşi:** Poligenik kökenli, ailesel birikim gösteren, Akdeniz bölgesinde daha sık görülen ateş ve poliserozitten (periton, pleura, perikard, beyin zarı ve synovia iltihabı) oluşan bir tablodur. Ataklar şeklinde karın ağrısı görülür, karında yaygın ağrıya neden olur ancak sıklıkla apandisit ile karıştırılır. Analjeziklere yanıtıdır. Birlikte ateş çoğunlukla vardır. Atak esnasında kabızlık, gaz-gaita çıkaramama ve atak geçtikten sonra ishal görülebilir. Atak aralıkları düzensizdir, ayda birkaç kereden, yılda bire kadar değişebilir. Atak süresi genellikle 48-72 saat kadardır ve ilk 12 saatte pik yapar. Subfebril ateşle birlikte karında yaygın veya sağ alt kadranda hassasiyet, defans veya rebound saptanır. Geçmiş operasyonların skar izleri olabilir. Lökositoz ve CRP artışı vardır. Görüntüleme bulgusu yoktur, bazen USG veya BT'de karın zarları arasındaki az miktardaki asit saptanabilir.

**II- Peritonit:** Karın içindeki organları saran zarın (peritonun) iltihabı demektir. Primer peritonit hematojen yolla gelen herhangi bir ajana bağlı gelişir, tek ajana bağlıdır. Sekonder peritonit birçok intraabdominal hastalığın (apandisit, mide, bağırsak delinmesi) ortak sonucudur, polimikrobtir.

Peritonit yaygın karın ağrısına neden olur. Oldukça ciddi bir tablo olup şok ve sepsis bulgularıyla birlikte dir. Palpasyonla karında yaygın hassasiyet, defans ve rebound saptanabilir. Tahta karın

bulgusu vardır. Kaynak organ perforasyonuysa perküsyonda timpan ses duyulur. Lökositoz ve CRP artışı vardır. USG ile karın zarları arasına birikmiş sıvı (asit) saptanabilir.

**III- Karın zarı kanserleri:** Mezotelyoma, periton kaynaklı kansere verilen addır, nadir görülür. İleri evre kanserlerin (özellikle batin içi kanserlerin) peritona yayılımı sıkıdır ki buna peritonitis karsinomatoza adı verilir. Yaygın, çok şiddetli olmayan karın ağrısı yanı sıra karında şişkinlik, iştahsızlık gibi şikayetler olabilir. Karında distandü görünüm ve palpasyonla hassasiyet saptanır. Perküsyonda yer değiştiren matite ve asite bağlı diğer bulgular saptanabilir. Görüntülemeye asitle birlikte peritonda lokal veya yaygın kalınlaşma görülebilir.

### 13- Diğerleri

Yukarıda anlatılamayan birçok başka hastalıkta da karın ağrısı görülebilir. Bunlar arasında Henoch-Schonlein purpurası, vaskülitler, üremi, diyabetik ketoasidoz, porfiriler, abdominal epilepsi, örümcek sokması, kurşun zehirlenmesi sayılabilir.

Buraya kadar anlattığımız hastalıklar karının farklı bölgelerinde ağrıya neden olabilir. Bunları listeler halinde aşağıda bulabilirsiniz.

### I- Sağ Üst Kadran Ağrısı

1. Kolelitiazis/kolesistit
2. Koledok taşı/kolanjit
3. Hepatomegali
4. Hepatit
5. Hepatosteatoz
6. Budd-Chiari sendromu
7. Portal ven trombozu
8. Karaciğer apsesi
9. Karın travması (karaciğer rüptürü)
10. Gastrointestinal sistem kanserleri (karaciğer, safra kese ve yollar, metastatik)

### II- Epigastrik Ağrı

1. Akut karın
2. Peptik hastalık (reflü, ülser)
3. Gastrit
4. Dispepsi
5. Akut pankreatit
6. Kronik pankreatit
7. Besin zehirlenmesi
8. Gastroenteritler erken dönem
9. Akut apandisit erken dönem
10. İrritabl bağırsak hastalığı
11. Aort anevrizması rüptürü/disseksiyonu
12. Mide, pankreas ve duodenum kanserleri

### III- Sol Üst Kadran Ağrısı

1. Splenomegali
2. Peptik hastalık (ülser)
3. Karın travması (dalak rüptürü)
4. Dalak infarktı
5. Dalak apsesi
6. Akut pankreatit
7. Kronik pankreatit
8. Kolon-splenik köşe lezyonları

### IV- Lomber Ağrı (Sağ/Sol)

1. Üriner sistem taş hastalığı
2. Üriner sistem enfeksiyonları
3. Travma (böbrek hasarı)
4. Hidronefroz

### V- Periumblikal Ağrı

1. Akut karın
2. Apandisit (erken dönem)
3. İrritabl bağırsak hastalığı
4. İnflamatuvar bağırsak hastalığı (Crohn hastalığı, ülseratif kolit)
5. Gastrointestinal sistem motilite bozuklukları
6. Malabsorbsiyon
7. Aort anevrizması rüptürü/ disseksiyonu
8. Divertiküler hastalıklar (Meckel divertikülüti, ince bağırsak divertikülozu)
9. İntestinal obstrüksiyon
10. Umblikal herni

### VI- Sağ Alt Kadran Ağrısı

1. Akut karın
2. Akut apandisit
3. Gastroenteritler
4. Divertiküler hastalıklar (Meckel divertikülüti, sağ kolon divertikülozu)
5. İnflamatuvar bağırsak hastalığı (Crohn hastalığı)
6. İleoçekal tbc
7. Salmonella enfeksiyonları
8. Gastrointestinal sistem parazitozları
9. Üriner sistem taş hastalığı
10. İnguinal herni
11. İntestinal obstrüksiyon
12. Gastrointestinal sistem kanserleri (kolon kanseri)
13. Jinekolojik hastalıklar
14. Testis torsiyonu



### VII- Hipogastrik Ağrı

1. Üriner sistem enfeksiyonları (Sistit)
2. Üriner sistem taş hastalığı (Mesane)
3. Glob vezika
4. Testis torsiyonu
5. Jinekolojik hastalıklar

### VIII- Sol Alt Kadran Ağrısı

1. İrritabl bağırsak hastalığı
2. Kolonun divertiküler hastalıkları
3. İnflamatuvar bağırsak hastalığı (Crohn hastalığı, ülseratif kolit)
4. İntestinal obstrüksiyon
5. Kolorektal kanserler
6. İnguinal herni
7. Üriner sistem taş hastalığı
8. Jinekolojik Hastalıklar
9. Testis torsiyonu
10. Gastrointestinal sistem parazitozları (amip)

### IX- Diffüz Karın Ağrısı

1. Akut karın
2. Gastroenteritler
3. Besin zehirlenmesi

4. Aort anevrizması rüptürü/disseksiyonu
5. İrritabl bağırsak hastalığı
6. Gastrointestinal sistem parazitozları
7. Mezenterik iskemi
8. Ailevi akdeniz ateşi
9. Malabsorbsiyon
10. İntestinal obstrüksiyon
11. İnflamatuvar bağırsak hastalığı (Crohn hastalığı, ülseratif kolit)
12. Gastrointestinal sistem motilite bozuklukları
13. Peritonit
14. Henoch-Schonlein purpurası
15. Vaskülit

### KAYNAKLAR

1. Bliss Jr. CM, Wolfe MM. Common Clinical Manifestations of Gastrointestinal Disease. In: Benjamin IJ, Griggs RC, Wing EJ, Fitz JG, editors. Andreoli and Carpenter's Cecil Essentials of Medicine. Ninth Edition. Philadelphia: Elsevier Saunders. 2016:372-388.
2. Millham FH. Acute Abdominal Pain. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. Eleventh Edition. Philadelphia: Elsevier. 2021:144-157.
3. Yarze JC, Friedman LS. Chronic Abdominal Pain. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. Eleventh Edition. Philadelphia: Elsevier. 2021:158-167.

# LENFADENOPATİLER

Prof. Dr. Yaşar Sertbaş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

## GİRİŞ

Normal bir erişkinde 300'ü baş ve boyun bölgesinde olmak üzere yaklaşık 600'e yakın lenf nodu bulunmaktadır. Oldukça sık görülen bir semptom olarak lenfadenopati (LAP) en basit tanımı ile lenf nodu büyümesi olarak tanımlanabilir. Gerek malign gerekse de benign hastalıklarda görülebilmesi nedeni ile çok iyi irdelenmesi gereken bir klinik durumdur. Başlıca lenf nodu büyüme nedenleri olarak; a) proliferasyon (viral enfeksiyonlara bağlı lenfosit ve makrofajlarda meydana gelen benign ve neoplastik proliferasyonlar), b) migrasyon ve total infiltrasyonlar (lenfadenit: Enfeksiyonlara yanıt olarak sekonder inflamasyon ve hücre artışı), c) nodal infiltrasyonlar (depo hastalıkları; metabolit yüklü makrofajlar) gösterilebilir.

## EPİDEMİYOLOJİ

Genel popülasyonda %0,6 oranında nedeni açıklanamayan LAP görülebilir. Yenidoğanlarda nadir olmakla beraber çocuklarda 4-8 yaş arasında normalde %90 oranında görülürler. Sağlıklı çocuklarda servikal, aksiller ve inguinal lenf nodları görülebilir. Yapılan çalışmalarda etiyolojik neden olarak, %52 sıklıkla idiopatik reaktif hiperplazi görülmesi yanında sırası ile %33 ile granülomatöz hastalıklar (kedi tırmığı hastalığı, mikobakterium Tbc., histiositozis), %13 oranında maligniteler ki bunlarında 2/3'ü genelde Hodgkin hastalığı olarak görülmekte olup son olarak %3 oranında da kronik dermatopatik veya bakteriyel enfeksiyonlar gelmektedir.

## DEĞERLENDİRME

Dikkatli bir tıbbi öykü, fizik muayene, seçilmiş laboratuvar testleri ve belki bir eksizyonel lenf nodu biyopsisi, LAP nedenini açıklama konusunda klinisyene yardımcı olacaktır.

Tıbbi öyküde özellikle yabancı yerlere seyahat bilgileri ve buralara özel hastalık tanılarına dikkat edilmelidir. Avıcılara tularemi, balıkçılarda erizipeloid nedeni lenf adenopatiler görülebilir. Yapılan seyahatler açısından, Arizona, Kaliforniya daha çok koksidiomikozis, orta Amerika histoplazmozis, güneybatı asya ve Hindistan orman tifüsü (scrub typhus), Pakistan ve Mısır tifoid ateş nedeni lenf adenopatiler için riskli yerlerdir.

Benign LAP varlığı yaş ve bulunan bölge ile değişiklikler göstermekte olup, infant veya küçük çocuklarda post auriküler

ve küçük oksipital lenf nodları görülebilir. Bunun yanında 2 yaşından büyüklerde ise daha çok servikal ve inguinal lenf nodları daha sık olarak görülürler. LAP sıklığı cinsiyet farklılığı göstermeyip, kadın ve erkek oranı 1/1'dir. Genelde <1 cm<sup>2</sup> (1x1 cm veya daha az) olan lenf nodları, hemen hemen her zaman benign veya reaktif nedenlere ikincildirler. Bu sınır epitroklear alan için <0,5 cm, inguinal alan için ise 1,5 cm'dir. ≤1,0 cm<sup>2</sup> olan LAP'ler, altta yatan sistemik bir hastalığın semptom ve belirtileri olmadıkça, enfeksiyöz mononükleoz ve/veya toksoplazmoz dışlandıktan sonra gözlemlenmelidir. Epitroklear ve süpraklaviküler LAP her yaş grubu için patolojiktir.

**Yerleşim Yerlerine Göre Lenf Adenopatiler:** Lokalize ya da yaygın olarak sınıflandırılırlar.

**Lokalize (Bölgesel) Lenf Adenopatiler:** Bir veya bitişik olarak iki lenf nodunda büyüme ile kendilerini gösterirler. Enfeksiyona bağlı olabilirler fakat benign olması kural değildir.

**Yaygın (Generalize) Lenf Adenopatiler:** Üç veya daha fazla komşu olmayan lenf nodunun büyümesi anlamına gelir.

Lokalize LAP'ler bölgelerine göre değişik nedenlere bağlı olabilirler.

### Servikal Lenfadenopatiler

- **Anterior servikal lenfadenopatiler:** Daha çok baş ve boyun enfeksiyonlarına bağlı (primer bakteriyel adenitler) veya Epstein-Barr virüs, sitomegalovirüs, tüberküloz veya toksoplazmozise bağlı olarak görülebilirler. Seyrek olarak nonenfeksiyöz nedenler olan Hodgkin hastalığı, lenfosarkoma, nöroblastoma veya sarkoidoza bağlı olabilirler.

- **Posterior servikal lenfadenopatiler:** Sıklıkla tüberküloz, lenfoma veya metastatik skuamöz hücre karsinomları gibi diğer baş-boyun malignitelerine bağlı olabilirler. Mikobakterium tüberküloz veya atipik mikobakterilerle görülen enfeksiyonlar, haftalar veya aylar süren, flüktüasyon gösteren, belirgin inflamasyon ve hassasiyet göstermeyen ama ateş ile beraber görülen LAP'ler şeklinde görülebilirler. Kedi tırmığı hastalığı multiple büyümüş servikal lenf nodları ile görülebilir. Sert servikal lenfnodları, özellikle yaşlı hastalar ve sigara içenlerde metastatik baş ve boyun kanserlerinden şüphelendirir.

**Preauriküler lenfadenopatiler:** Bu lenf nodları konjunktiva, kulak ve anterior veya temporal bölge ile ilişkili olup LAP'ler sıklıkla viral veya bakteriyel konjunktivitlere bağlıdır. Kedi tırmığı hastalığıda sıklıkla görülebilen nedenler arasındadır.



**Postauriküler lenfadenopatiler:** Daha çok rubella enfeksiyonu nedenlidir.

**Pariato-temporal bölgede lenfadenopatiler:** Fungal veya bakteriyel enfeksiyonlara sekonder olarak görülebilirler.

**Supraklaviküler lenfadenopatiler:** Yapılan çalışmalarda %34-50 oranında maligniteler ile ilişkili bulunmuşlardır. Kırk yaşından sonra risk artarak en yüksek seviyesine ulaşır. Sağ supraklaviküler LAP, mediastinum, akciğer veya özefagus kaynaklı malignite ve enfeksiyöz hastalıklara bağlı olarak meydana gelebilir.

**Sol supraklaviküler LAP (virchow lenf nodu):** Gastrointestinal primerden kaynaklı metastatik kanserler (mide, safra kesesi, pankreas, böbrek, testis, lenfoma veya prostat) ile infiltrate edilmiş genişlemiş sol supraklaviküler lenf nodudur. Tüberküloz, sarkoidoz ve toksoplazmozis supraklaviküler adenopatinin neoplastik olmayan nedenleridir.

**Aksiller lenfadenopatiler:** Lenf akımı kol, göğüs ve torasik duvar, mediastinum, akciğer veya özefagus boyuncadır. Aksiller adenopati genellikle ipsilateral üst ekstremitenin yaralanmaları veya lokalize enfeksiyonlarına bağlıdır. Kedi tırmığı hastalığı yanında sıklıkla diğer enfeksiyonlar ile beraber görülür. Üst ekstremitate lezyonları bulunmadığı durumlarda genellikle kanserler görülür. Malign nedenler arasında melanoma, lenfoma ve kadınlarda meme kanseri bulunur.

**Inguinal lenfadenopatiler:** Genelde sağlıklı erişkinlerde palpe edilebilir. Alt ekstremitate kronik travma ve enfeksiyonlarında görülebilirler. Sıklıkla, genital herpes, primer sifilis, gonokokkal enfeksiyonlar ve lenfomalara sekonder olarak görülebilirler. Ayrıca seyrek olarak, yersinia pestis, lenfogranuloma venerum, metastatik karsinomlar nedeni ile de görülürler.

**Popliteal lenfadenopatiler:** Lokal enfeksiyonlara sekonder olarak meydana gelirler.

**Yaygın lenfadenopatiler:** Çeşitli enfeksiyöz veya malign hastalıklara bağlı olabilirler.

- **HIV enfeksiyonu:** Primer olarak aksiller, servikal ve oksipital hassasiyet vermeyen (non-tender) lenf nodu görülür. Semptomatik HIV enfeksiyonunun 2. haftasında ortaya çıkar. Akut evre sonrasında boyutlar küçülerek orta derecede bir adenopati şeklinde devam etme eğilimindedir.

- **Mikobakteriel enfeksiyonlar:** Tüberküloza bağlı LAP genelde erişkinlerde görülürken diğer mikobakteriel enfeksiyonlar (*M. avium*, *M. scrofulaceum*) daha çok çocuklarda görülür. Lenf nodları genelde haftalar ve aylar boyunca sistemik bulgu vermeden, non-tender (hassasiyet olmadan) ve flüktüasyon göstererek görülmeye devam edebilirler. Lenf nodu birinci haftaya kadar büyürken, 2 ve 3. haftalara doğru zamanla küçülür.

- **Enfeksiyöz mononükleoz:** Daha çok ateş, faranjit ve LAP üçlüsü ile beraber görülür. Tipik olarak posterior servikal bölgede simetrik olarak görülürler. Aynı zamanda aksiller ve inguinal alanda da görülebileceği unutulmamalıdır.

- **Sistemik lupus eritematozis:** Hastaların %50'ye yakınında görülür. Lenf nodları yumuşak, hassasiyet göstermeyen ağrısız, ayırık (*discrete*), 0,5 cm den birkaç cm'e kadar olabilirler. Genelde hastalığın başında veya tekrarlamalar ile beraber servikal, aksiller ve inguinal bölgelerde görülebilirler.

- **Sarkoidoz:** Sarkoidoz en sık akciğer tutulumu ile görülse de hastaların yaklaşık %30'u akciğer dışı tutulumlar ile doktora başvururlar. Periferik LAP hastaların %40'ında görülür. Genelde paratrakeal ve hiler lenf nodu tutulumları görülür. Yaygın görülen semptomlar arasında öksürük, dispne ve göğüs ağrısı yanında yorgunluk, ateş ve kilo kaybı da görülür.

- **Lenfoma:** Non-Hodgkin ve Hodgkin lenfoma ağrısız, sert, periferik LAP ile ortaya çıkar. Hodgkin lenfomalı hastaların çoğunda boyunda (servikal veya supraklaviküler LAP) görülür iken Non-Hodgkin lenfomalılarda lenf adenopati yaygın veya lokalize olabilir. Hodgkin lenfoma daha çok gençlerde (15-24 yaş) görülürken, Non-Hodgkin lenfoma erişkinlerde (>60 yaş) daha fazla görülebilmektedir. Ateş, terleme ve kilo kaybı daha çok Non-Hodgkin lenfoma ile birlikte olmakla beraber Hodgkin lenfomada da görülür.

- **İlaçlar:** Bazı ilaçlar ateş, artralji, döküntü ve generalize yaygın LAP ile karakterize serum hastalığına neden olabilirler. Fenitoin serum hastalığı olmasa dahi yaygın LAP'ye neden olabilir. LAP nedeni olabilecek başlıca ilaçlar: Allopurinol, atenolol, kaptopril, karbamazepin, sefalosporin, altın, hidralazin, penisilin, fenitoin, primidon, kinidin, sülfonamid ve sulindaktir.

Yukarıda bahsedilen hastalıkların yanında castleman hastalığı, kimura ve kedi tırmığı gibi hastalıkların seyrektede olsa LAP'ye neden olabilecekleri unutulmamalıdır.

**Castleman hastalığı:** Anjiyofoliküler lenf nodu hiperplazisi, masif LAP, ateş, hepatomegali, splenomegali, poliklonal hiperglobulinemi ve nadiren amiloidoz gibi sistemik özellikler ile karakterize lenfoproliferatif bir hastalıktır. Lokalize hastalık ekzisyon ile multisentrik tutulumlu formu ise kemoterapi ile tedavi edilmelidir.

**Kikuchi hastalığı:** Daha çok genç kadınlarda ortaya çıkan, nedeni bilinmeyen iyi huylu genelde servikal, ağırlı büyük LAP ve ateş ile karakterize bir durumdur. Analjezik tedavisi ile bir iki hafta içinde düzelme beklenir.

**Kedi tırmığı hastalığı:** Genelde %80 oranında çocuklarda görülür. *Bartonella henselae* nedeni olarak görülür. Kedilerin %50'sinde seroloji (+) olarak gelir. %75-90'ında deri enfeksiyonu (primer granülomatöz deri lezyonu) sonrasında bölgesel LAP (aksiller ve servikal) ile başvururlar. İmmün yetmezliği olmayan hastalarda takip yeterli iken atipik seyirli olgularda antibiyotik (azitromisin, klaritromisin, trimetoprim sulfometaksazol vs.) kullanımı önerilir.

**Kawasaki hastalığı:** Nadir bir hastalık olmasına rağmen çocukluk çağı vaskülitinin en sık nedenlerindedir. Ateş, servikal LAP, konjunktivit, mukozit, döküntü ve koroner arter anevrizmaları

gibi semptomlar ile görülürler. Altı ayın altındaki bebeklerde ve yetişkinlerde nadir olarak görülürler. Özellikle kış ve ilkbaharda daha sık olarak görülürler.

**Anjiyoimmünoblastik T-hücre lenfoması:** Anjiyoimmünoblastik T-hücreli lenfoma, yaygın LAP, ateş, hepatosplenomegali, hemolitik anemi ve poliklonal hipergamaglobulinemi ile karakterize sistemik bir hastalıktır. Olguların çoğu (%80) agresif bir seyir izler.

**İnflamatuvar psödötümör:** İnflamatuvar psödötümör çocuklarda ve erişkinlerde görülebilen etiyojisi bilinmeyen benign bir tümördür. Lenf düğümlerinde fibröz ve iltihabi süreç görülür. Non-spesifik görünümü nedeni ile birçok primer ve sekonder tümörler ile karışabilir. En sık akciğer ve mediastenumu tutmakla beraber karaciğer, pankreas, ve mide de tutulabilir.

**Amiloidoz:** Dokuda amiloid fibriller olarak bilinen anormal proteinlerin biriktiği bir grup hastalıktır. Belirtiler türe bağlı değişken olabilir. İshal, kilo kaybı, yorgunluk, dilin büyümesi, kanama, bacaklarda uyuşma ve dalakta büyüme görülebilir. Amiloid lenf düğümlerinde birikebilir ve diğer organların amiloid infiltrasyonu yokluğunda nadir olarak görülen bir LAP nedenidir.

**Kimura hastalığı:** Kimura hastalığı etiyojisi net olarak bilinmeyen, benign özellikte ve nadir rastlanan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Klasik triadı, serum immünoglobulin E seviyeleri ve eozinofili ile ilişkili yükselmeler ile birlikte baş ve boyununda parotid ve servikal LAP'lerdir.

**İmmünoglobulin G4 ile ilişkili hastalık:** İmmün kaynaklı multi organ bir hastalıktır. Etkilenen organlarda tümör benzeri şişlikler ve immünoglobulin G4 (IgG4)-pozitif plazma hücreleri ile infiltrasyon ve spesifik bir fibröz patern gösteren biyopsi sonuçları görülür. IgG4 ile ilişkili hastalıkla ilişkili LAP genellikle ya generalize (yaygın) ya da komşu bir ilgili organa lokalizedir. Lenf nodları kıvamları, hassasiyetleri ve fikse olup olmamasına görede bazı özellikler taşırlar.

**Kıvamlarına göre:** Sert (firm) lenf nodları genelde genelde fibroz oluşuma bağlı olarak kanserlerde görülürler. Bunun yanında daha önceden geçirilmiş enfeksiyonlar sonrasında da fibrotik doku oluşumuna bağlı olarak görülebilirler. Sert, lastiksi (rubbery) lenf nodları lenfomalarda ve kronik lösemilerde daha sık olarak bulunurlar. Akut lösemilerde lenf nodları daha yumuşak (soft) olma eğilimindedir.

**Fiksasyonlarına göre:** Normalde lenf nodları deri altında serbestçe hareket edebilirler. Anormal lenf düğümleri gerek kanser gereksede inflamasyon durumunda çevre dokular ile invaze olarak fikse olurlar. Aynı şekilde lenf nodları birbirleri ile sabitlenebilirler (keçeleşebilirler: Matted lymph node).

**Hassasiyet (tenderness):** Hassasiyet, son zamanlarda meydana gelen hızlı büyüme sonrasında kapsüldeki ağrı reseptörlerinin gerilmesi ile oluşur. Tipik olarak inflamatuvar süreçler ile

meydana gelir, fakat aynı zamanda lenf nodu içine kanama, immün stimülasyon ve maligniteden de kaynaklanabilir.

**Görüntüleme:** Benign- malign lenf nodu ayırımını yapmak için pek çok görüntüleme tekniği [bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans (MR) görüntüleme, ultrason, renkli Doppler ultrasonografi (USG)] kullanılmaktadır. BT ve MR, servikal lenf nodu metastazlarının tespitinde, birbirlerine paralel doğruluk oranına (%65-90) sahiptir. Ultrason servikal nodların boyutlarını yani uzun (L) ve kısa (S) akslarını ölçmekte kullanılır. Uzun/kısa aks oranı  $\geq 2$  olması %95'e varan duyarlılık ile benign lenf nodu olması yanında  $<1,6$  olması ise metastaz lehinedir. İnternal ekosunda artış ile beraber periferik veya miks vaskülarite malignite kriteridir. USG kullanılarak malign ve benign lenf nodu ayırımı doğruluk oranı %89-94 arasındadır.

**Doku tanısı:** Doku tanısı LAP değerlendirmesinde altın standarttır. İnce iğne aspirasyon sitolojisi, basit ve güvenli bir prosedürdür ve reaktif hiperplazi, enfeksiyonlar, granüloamatöz lenfadenopatiler, lenfomalar ve metastatik malignitelerin tanısında faydalı olduğu kanıtlanmıştır. İİAB ile lenf düğümlerinde metastatik karsinom tanısının doğruluğu %82-96'dır.

**Ne zaman biyopsi yapılmalı:** Antibiyotik yanıtı, 2-3 haftalık izlemde büyüyen LAP, anormal akciğer filmi (mediastinal kitleler, enfeksiyonla ilişkisiz plevral efüzyon), atipik yerleşimli LAP'lerde biyopsi beklenmeden yapılmalıdır. Hepatosplenomegali eşlik ediyorsa, 2-3 haftalık izlemde büyümeyen ancak 5-6 haftalık izlemde gerilemeyen LAP, enfeksiyon veya sistemik hastalık gösterilememişse, açıklanamayan ateş ve kilo kaybı ve ilerleyici bulgular varsa biyopsi önerilir.

**Eksizyonel biyopsi:** Dokunun histolojik incelenmesine izin verir ve anormal hücrelerin varlığı (karsinom) lenfomaların teşhisi için önemlidir. Tek bir lenf nodu baskın değilse biyopsi önceliği sırası ile supraklaviküler, boyun, aksilla ve kasıktır. Zira non-spesifik sonuçlar aksilla ve inguinal bölgede daha fazladır. Bu bölümlerde enfeksiyon ve nörovasküler hasarlarda daha fazla görülür.

**İnce iğne aspirasyon biyopsisi:** Yanlış negatif sonuç ihtimali nadir olmasına rağmen örneklem hatası nedeni ile önemli bir yanlış negatiflik oranı vardır. Sitoloji için ince iğne aspirasyon biyopsisi daha önceden tanısı konmuş kanserin nüksünü araştırmada ve tiroid nodüllerini incelemede yararlıdır.

Bunun yanında bazı durumlarda ise kemik iliği biyopsi ve aspirasyonu gerekebilir. Hastanın enfeksiyon bulgusu yok iken 2 haftada hızla büyüme, 4-6 hafta süre ile antibiyotik dirençli LAP varsa, supraklaviküler lenf nodu (+) ise, 3 cm'den büyük LAP varsa ve mediasten ve abdomende LAP varsa kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi gerekebilir.

## KAYNAKLAR

1. Sahai, Shashi. "Lymphadenopathy." *Pediatrics in review* 34.5 (2013): 216-227.
2. Ferrer, Robert. "Lymphadenopathy: differential diagnosis and evaluation." *American family physician* 58.6 (1998): 1313-1320.
3. Knight, Philip J., Arlynne F. Mulne, and Louis E. Vassy. "When is lymph node biopsy indicated in children with enlarged peripheral nodes?." *Pediatrics* 69.4 (1982): 391-396.
4. Mohseni, Shahrzad, et al. "Peripheral lymphadenopathy: approach and diagnostic tools." *Iranian journal of medical sciences* 39.2 Suppl (2014): 158.
5. Moore, S. W., J. W. Schneider, and H. S. Schaaf. "Diagnostic aspects of cervical lymphadenopathy in children in the developing world: a study of 1,877 surgical specimens." *Pediatric surgery international* 19 (2003): 240-244.
6. Mohan, Alladi, et al. "Aetiology of peripheral lymphadenopathy in adults: analysis of 1724 cases seen at a tertiary care teaching hospital in southern India." *National Medical Journal of India* 20.2 (2007): 78.
7. Fijten, Gerda H., and Geert H. Blijham. "Unexplained lymphadenopathy in family practice." *The Journal of family practice* 27 (1988): 373-376.
8. Aw, Bazemore. "Smucker DR. Lymphadenopathy and malignancy." *Am Fam Physician* 66 (2002): 2103-10.
9. Twist, Clare J., and Michael P. Link. "Assessment of lymphadenopathy in children." *Pediatric Clinics of North America* 49.5 (2002): 1009-1025.
10. Ridder, Gerd Jürgen, et al. "Role of cat-scratch disease in lymphadenopathy in the head and neck." *Clinical infectious diseases* 35.6 (2002): 643-649.
11. Hurt, Christopher, and Dominick Tammaro. "Diagnostic evaluation of mononucleosis-like illnesses." *The American journal of medicine* 120.10 (2007): 911-e1.
12. Kojima, M., et al. "Reactive hyperplasia with giant follicles in lymph node lesions from systemic lupus erythematosus patients: Report of three cases." *Apmis* 113.7-8 (2005): 558-563.
13. Khanna R, Sharma AD, Khanna S, Kumar M, Shukla RC. Usefulness of ultrasonography for the evaluation of cervical lymphadenopathy. *World J Surg Oncol.* 2011;9:29. doi: 10.1186/1477-7819-9-29. PubMed PMID: 21356049; PubMed Central PMCID: PMC3050765 (51)
14. Esen, Gul, et al. "Gray scale and power Doppler US in the preoperative evaluation of axillary metastases in breast cancer patients with no palpable lymph nodes." *European radiology* 15 (2005): 1215-1223.
15. Yang WT, Chang J, Metreweli C. Patients with Breast Cancer: Differences in Color Doppler Flow and Gray-Scale US Features of Benign and Malignant Axillary Lymph Nodes. *Radiology.* 2000;215:568-73.
16. Nasuti JF, Yu G, Boudousquie A, Gupta P. Diagnostic value of lymph node fine needle aspiration cytology: an institutional experience of 387 cases observed over a 5-year period. *Cytopathology.* 2000;11:18- 31.
17. van de Schoot, Léon, et al. "The role of fine-needle aspiration cytology in children with persistent or suspicious lymphadenopathy." *Journal of pediatric surgery* 36.1 (2001): 7-11.
18. Brody, Jacob A. "The infectiousness of rubella and the possibility of reinfection." *American Journal of Public Health and the Nations Health* 56.7 (1966): 1082-1087.
19. Fijten, Gerda H., and Geert H. Blijham. "Unexplained lymphadenopathy in family practice." *The Journal of family practice* 27 (1988): 373-376. Chau, I., et al. "Rapid access multidisciplinary lymph node diagnostic clinic: analysis of 550 patients." *British Journal of Cancer* 88.3 (2003): 354-361. Lee Y, Terry R, Lukes RJ. Lymph node biopsy for diagnosis: a statistical study. *J Surg Oncol* 1980; 14:53.
20. Habermann, Thomas M., and David P. Steensma. "Lymphadenopathy." *Mayo Clinic Proceedings.* Vol. 75. No. 7. Elsevier, 2000.
21. Mohseni, Shahrzad, et al. "Peripheral lymphadenopathy: approach and diagnostic tools." *Iranian journal of medical sciences* 39.2 Suppl (2014): 158-170.

# SARILIK

Prof. Dr. Özcan Keskin

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

## GİRİŞ VE TANIM

Sarılık (ikter), serum bilirubin düzeylerinin artmasına (hiperbilirubinemi) bağlı olarak, sklera, deri ve mukoz membranların sarı renge boyanmasıdır. Sarılık ilk olarak bağ dokusunun ince olduğu ve elastin dokusunun bol olduğu sklera, sert damak ve dil altı mukozasında görülür. Normal yetişkin popülasyonun %95'inin total serum bilirubini 0,2-1 mg/dL arasındadır. Plazma bilirubini 3-4 mg/dL üzerine çıktığında sarılık gözlelenebilir olur. Sarılık ilk önce skleralarda farkedilir, ardından bilirubin düzeyi arttıkça ağızda dil altında ve deride görülür hale gelir.

## EPİDEMİYOLOJİ

Yetişkinlerde sarılık nadirdir. Sarılık, yoğun bakıma ihtiyaç duyan hastaların %40'ına varan bir insidansla, genellikle hastalığın şiddeti ile ilişkili gözlelenebilir. Yoğun bakım ortamında sarılığın nedenleri, hem yoğun bakımda kalmanın birincil nedeni olarak sarılıktan hem de altta yatan bir hastalığa (yani sepsis) morbidite olarak kaynaklanabilmektedir. Yenidoğan fizyolojik sarılığı ise oldukça sık gözlenir. Tüm yenidoğanların %50-60'ında gözlelenebilir. Prematüre doğanlarda ise görülme oranı ise %80'ler düzeyindedir.

## ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Eritrositler parçalanmasıyla oluşan HEM'nin yıkım ürünü olarak "non-konjuge (indirekt) bilirubin" açığa çıkar. Bilirubin albümine bağlanarak karaciğere taşınır ve aktif membran transportu ile hepatositlere alınır. Burada üridil difosfo glukronil transferaz (UDPGT) enzimi tarafından glukuronik asitle konjuge edilir. Böylelikle "konjuge (direkt) bilirubin" oluşur ve safra içine atılır.

1. Prehepatik: Karaciğerde kandan uzaklaştırılması için çok fazla bilirubin üretilmesi, bu da bilirubin kandan atılmasını önlenmesi (örneğin, hemolitik anemisi olan hastalar, kana büyük miktarlarda bilirubin salan kırmızı kan hücrelerinin anormal derecede hızlı yıkımına sahiptir), bilirubin/glukuronik aside (konjuge) dönüştürülür veya safrada salgılanır; (Gilbert sendromu) (serumda yüksek konjuge olmayan bilirubin).

2. Hepatik: Karaciğer hücresi tarafından bozulmuş hücre alımı, kusurlu konjugasyon veya anormal bilirubin salgılanması

(Hepatit, siroz, Crigler-Najjar sendromu, Dubin-Johnson sendromu, Rotor sendromu) (Konjuge ve konjuge olmayan bilirubin serumda yükselebilir).

3. Posthepatik: Safra akışının mekanik obstrüksiyonuna bağlı olarak bozulmuş atılım; (Safra taşı, malignite, inflamasyon) Serumda yüksek konjuge bilirubin saptanır.

## PATOLOJİ

1. Bilirubin fazla miktarda oluşması, hepatosite alınmaması ve konjuge edilememesi nedeniyle oluşabilir. İndirekt (Non-konjuge) hiperbilirubinemi nedeniyle gelişen sarılık.

- Hemolitik anemiler (herediter/edinsel),
- Bilirubinün hepatik "uptake"inde bozulma (yenidoğan sarılığı),
- Herediter indirekt hiperbilirubinemiler.

2. Hepatosellüler hasara ya da safra yollarında tıkanmaya bağlı olarak oluşan konjuge bilirubinün safra yollarından bağırsaklara atılamaması nedeniyle oluşabilir. Direkt (konjuge) hiperbilirubinemi nedeniyle gelişen sarılık.

- Hepatosellüler hasara bağlı (akut/kronik),
- Kolestatik sendromlar (intrahepatik/ekstrahepatik),
- Herediter direkt hiperbilirubinemiler.

## KLİNİK

### 1. İndirekt Hiperbilirubinemiler

• Hemolitik anemiler (herediter/edinsel): Akut hemolizlerde sarılığa ateş, titreme, bel ağrısı, karın ağrısı, idrar rengi koyulaşması; anemiye bağlı halsizlik, solukluk, çarpıntı semptomları eşlik eder. Sıtmada (Malarya) tekrarlayan ateş atakları, titreme, grip-benzeri tablo, baş ağrısı, karın ağrısı, bulantı, kusma, halsizlik, anemi, hepatomegali ve splenomegali sarılığa eşlik edebilir. Kronik hemolitik anemilerde gelişme geriliği, kemik deformiteleri ve splenomegali, hipersplenizme bağlı pansitopeni, halsizlik, solukluk, deride peteşi ve purpura, safra taşı oluşumu, kolesistit atakları, kaşıntı, akolik gayta çıkışı gibi kolestatik bulguları sarılığa eşlik edebilmektedir. Bilirubinün hepatik "uptake"inde bozulma eşlik eden belirgin semptom yoktur.

• Herediter indirekt hiperbilirubinemiler: Gilbert sendromunda zaman zaman hastalarda belirginleşen sarılık gözlenir. Sarılığa



genellikle halsizlik ve yorgunluk gibi non-spesifik semptomlar eşlik edebilir. Crigler-Najjar sendromunda ise bebekte sarılıkla beraber kern ikterus gelişebilir. Letarji, kas güçsüzlüğü, ataksi, hipotoni semptomları eşlik edebilir.

## 2. Direkt Hiperbilirubinemiler

- Hepatosellüler hasara bağlı (akut/ kronik): Hasarın gelişim hızına ve karaciğerdeki yetmezliğin derecesine göre sarılığa çeşitli semptomlar eşlik edebilir. Akut viral hepatitlerde sarılık halsizlik, bulantı, kusma, karın ağrısı, idrar renginde koyulaşma, gaita renginde açılma (akolik gayta) görülebilir. Akut karaciğer yetmezliği gelişen olgularda sarılık progresif artabilir. Alkolik hepatitde sarılığa kaşeksi, halsizlik, ajitasyon ve delirium gibi nöropsikiyatrik semptomlar eşlik edebilir. Karaciğerdeki sentez bozukluğuna ve kolestaza bağlı pıhtılaşma faktörlerinin eksikliği nedeniyle kanama ve pıhtılaşma problemleri eşlik edebilir. Sirozda portal hipertansiyon sonucu özefagus kanamasına bağlı hematemez, melena, hipersplenizme ve karaciğer disfonksiyonuna bağlı kanama bozuklukları sonucu deride morarma gibi kanama semptomları sarılığa eşlik edebilir. Akut ve kronik ağır karaciğer yetmezliklerinde amonyağın yeterince işlenememesi nedeniyle fetör hepatikus (amonyak kokusu), ensefalopati, somnolans, stupor, komaya kadar değişen bilinç değişiklikleri, ellerde titreme (flepping tremor) sarılığa eşlik edebilir.
- Kolestatik sendromlar (intrahepatik/ekstrahepatik): Sarılığa kaşıntı, gaita renginin açılması, idrar renginin koyulaşması eşlik edebilir. Koledokolitiazisde sarılık yanında batın sağ üst kadran ağrısı mevcuttur. Ateş, bulantı, kusma, kolanjit, sepsis, safra kesesi perforasyonuna bağlı akut batın bulguları sarılığa eşlik edebilir. Pankreas ampulla tümörleri ve kolanjiyokarsinomda sarılık progresif olarak artma eğilimindedir. Halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı, karın ağrısı, asite bağlı karında şişlik sarılığa eşlik edebilir. Akut ya da kronik pankreatitler de sarılık yanında kuşak tarzında ya da sirta vuran karın ağrısı, bulantı, kusma saptanabilir.
- Herediter direkt hiperbilirubinemiler: Rotor, Dubin-Johnson sendromlarında sarılık yanında halsizlik ve yorgunluk gibi non-spesifik semptomlar eşlik edebilir.

## Radyoloji

Sarılıklı hastanın ayırıcı tanısında öncelikle yapılması gereken görüntüleme tetkiklerinin başında ultrasonografi gelmektedir. Daha sonra ayırıcı tanı yapılabilmesi için hastalara bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans kolanjiyografi (MRCP), endoskopik retrograd kolanjiyografi (ERCP), perkütan transhepatik kolanjiyografi ve pozitron emisyon tomografisi (PET) tetkikleri de yapılabilir. İskemik hepatit için ekokardiyografi yapılmalıdır.

Ultrasonografi, Akut ve kronik karaciğer hastalıklarında karaciğerin büyüklüğü, yapısı ve fibrotik olup olmadığı, kitle, kist, malignite bulguları, sirozda dalak büyüklüğü ve Doppler

ultrasonografide portal hipertansiyon saptanabilir. Ayrıca ultrasonografi tanısal biyopsi amacıyla kullanılır. Kolestatik sendromlarda ekstra-hepatik safra yollarında kolelitiazis varlığını ve safra yollarında genişlemenin varlığını bizlere gösterir. Burada safra yollarında dilatasyon varlığı ekstra hepatik kolestazi, dilatasyon yokluğu intrahepatik kolestazi düşündürür. Kontrastlı BT, karaciğer ve safra yollarına ait patolojilerin ve tümörlerin ayırıcı tanısında kullanılır.

MRCP, kolestatik tablolarda tıkanma seviyesinin belirlenmesinde kullanılmaktadır. MRCP pankreas başının değerlendirilmesinde ve safra kanalcıklarının dilatasyon yokluğunda distal koledokolitiazis tanısında ultrasona göre üstündür. Ayrıca karaciğer ve safra yollarındaki kitlelerin ayırıcı tanısında fikir verir. Primer sklerozan kolanjit ve primer bilier sirozda da tanısal değeri yüksektir.

ERCP, koledokolitiazis tanısında altın standarttır. Tanısal amaçla kullanımı yanı sıra safra kanalından taş çıkarma ve darlıklara stent koyma gibi tedavi edici amaçla da kullanılır. Ekstrahepatik safra yollarını göstermede en üstün yöntem ERCP'dir. Bununla birlikte komplikasyon riski taşıdığı için, terapotik bir girişim olasılığı geri planda ise ilk tercih MRCP olmalıdır. Transhepatik kolanjiyografi, ERCP'nin başarılı olmadığı durumlarda kullanılabilir.

PET, karaciğerde ve safra yollarında malignitelerinin tespiti amaçlı kullanılmaktadır.

## LABORATUVAR BULGULARI

İlk adım bilirubin artışının unkonjuge (indirekt) bilirubin artışına mı yoksa konjuge bilirubin (direkt) artışına mı bağlı olduğunun belirlenmesidir. Sonraki aşamada ise sarılığın ayırıcı tanısı için öncelikle aminotransferazlar [alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST)], albümin ve protrombin zamanı, kolestaz enzimleri olarak alkalen fosfataz (ALP), gama glutamil transpeptidaz (GGT), hemoliz durumları için de hemogram ve retikülosit oranları, direkt-indirekt Coombs testleri, laktat dehidrogenaz (LDH), serum haptoglobulin seviyesi ve periferik yayma testleridir.

### 1. İndirekt Hiperbilirubinemiler

- Hemolitik anemiler: Hemogramda anemi, indirekt bilirubin ve LDH seviyeleri yüksek, saptanır. Kan retikülosit oranı artmış, haptoglobülin seviyesi düşmüştür. Otoimmün hemolitik anemide direkt ve indirekt Coombs testleri pozitifdir. Hemolitik üremik sendrom, trombotik trombositopenik purpura (TTP) gibi mikroanjiyopatik hemolitik anemilerde periferik yaymada tipik fragmente eritrositler tespit edilebilmektedir. Sıtmada kalın damla veya periferik yaymada Giemsa boyama ile plasmodium parazitinin gösterilmesiyle tanı konulabilir. Ayrıca sıtma antijenlerini tespit eden hızlı tanı testleri (kolorimetrik yöntem) kullanılabilir.



• Herediter indirekt hiperbilirubinemiler: Gilbert sendromunda 48 saatlik 400 kalori/günlük açlık testinde bilirubin düzeyleri 4-5 kat artar. Hastalara fenobarbital verildiğinde UDP-glikronil transferaz aktivitesindeki artışa bağlı kan bilirubin düzeylerinde düşüş saptanır. Kesin tanı genetik testlerle UGT1A1 gen mutasyonunun saptanmasıyla konulur. Crigler-Najjar sendromunda indirekt bilirubin düzeyleri nadiren 20 mg/dL'yi aşar. Kesin tanı UDP-glukuronil transferaz aktivitesinin azalmış olduğunun ve genetik mutasyonların gösterilmesiyle konulabilir.

## 2. Direkt Hiperbilirubinemiler

• Hepatosellüler hasara bağlı: Transaminazlara bakılır. Akut viral ve toksik hepatitlerde amino transferazlar 1000 IU/L üzerinde saptanır. ALT ve AST değerlerinin 25 kattan fazla yükselmesi akut karaciğer hasarını gösterir. Masif hepatic nekrozda enzimleri üretecek hepatosit kalmadığından AST-ALT değerleri hızlıca düşebilir. Çoğu karaciğer hastalığında AST/ALT oranı  $\leq 1$  iken; alkolik hepatitlerde AST/ALT oranı 2 kattan fazla, AST düzeyleri 200-300 IU/L altındadır ve GGT yüksektir. Akut viral hepatitlerde "Enzima-linked Immunosorbent Assay" yöntemiyle hepatit B yüzey antijeni (HBsAg), kor IgM antikoları (anti-HBcIgM), anti-HAV IgM, anti-HCV ve PCR ile viral RNA testleri istenebilir. Kronik hepatitlerde kesin tanı için karaciğer biyopsisi yapılabilir. Wilson hastalığında seruloplazmin düzeyi

azalmış, 24 saatlik idrarda bakır miktarı artmıştır. Karaciğer biyopsisi ile kesin tanı konulabilir. Hemokromatozisde kanda demir, transferin ve ferritin yüksekliği tanıyı destekler. Kesin tanı karaciğer biyopsisi ve genetik testler ile konulabilir. Otoimmün hepatitlerde gama globülinlerde artış, anti-nükleer antikor, antimitokondrial antikor (AMA), anti düz kas antikor, karaciğer böbrek mikrozomal antikor-1 gibi antikolar yüksek titrede pozitif saptanır. Karaciğer sentez bozukluğu yapan hastalıklarda protrombin zamanının uzaması görülebilir. Karaciğer hasarı arttıkça direkt bilirubin yanında, karaciğerin konjugasyon fonksiyonu bozulduğundan indirekt bilirubin de artar.

• Kolestatik sendromlar: Serum ALP ve GGT düzeyleri çok yüksek seviyelerdedir. Karaciğer ve pankreasa ait malignitelere alfa-feto protein (AFP), CA 19-9, CA-125, karsino embriyonik antijen gibi tümör markırları tanı için istenebilir. Primer biliyer siroz tanısı için AMA pozitifliği çok spesifiktir.

• Herediter direkt hiperbilirubinemiler: Dubin-Johnson sendromunda tanı diğer unkonjuge hiperbilirubinemi yapan nedenlerin dışlanması ve genetik analizle konur. Rotor sendromunda genetik defekt belirlenememiştir. Üriner koproporfin miktarı artmıştır.

**Tablo 1. Sarılığın ayırıcı tanısı**

### A. İndirekt Hiperbilirubinemiler

#### 1. Hemolitik anemiler

##### a) Herediter Hemolitik Anemiler

Eritrosit Membran Defektleri ( Sferositoz, Eliptositoz)  
Glikolitik veya Pentoz Fosfat Enzim Eksiklikleri  
Piruvat Kinaz Eksikliği, Glükoz 6-fosfat dehidrogenaz eksikliği  
Globin Yapısında veya Sentezinde Defekt  
Orak hücreli anemi, **Talasemi**

##### b) Edinsel Hemolitik Anemiler

İmmün Hemolitik Anemiler

**Uygun Olmayan Kan Transfüzyonlar**

İlaç Reaksiyonları

Malign Hastalıklar

Paroksizmal Soğuk Hemoglobinüri

**Mikroangioplastik Hemolitik Anemiler**

**Dissemine İntravasküler Koagülasyon**

**Hemolitik Üremik Sendrom, Trombotik trombositopenik purpura**

Direkt Eritrosit Hasarı

Protez kalp kapakları, Dev Hemanjiomlar

Toksinler, Hemodiyaliz,

**Enfeksiyonlar ( Sıtma)**

Paroksizmal Noktümal Hemoglobinüri

#### 2. Bilirubinün Hepatik Uptake inde bozulma

**Yenidoğan sarılığı**, İlaçlar Rifampisin, probenesit,

#### 3. Bilirubinün karaciğere ulaşmasında bozulma

Portal sistemik şant, **Siroz**, Konjestif Kalp

Yetmezliği, Yenidoğan sarılığı

#### 4. Herediter İndirekt Hiperbilirubinemiler

Crigler – Najjar Sendromları I ve II, **Gilbert Sendromu**

### B. Direkt Hiperbilirubinemi

#### 1. Hepatosellüler Hasara Bağlı Gelişen Hiperbilirubinemi

##### a. Akut Hepatosellüler hasar yapan etkenler

Viral Hepatitler, İlaç, Toksikitezi Alkolik, İskemi, Hipotansyon

Vasküler, Metabolik Hasarlar, leptospirozis

##### b. Kronik Hepatosellüler Hasar Yapan Nedenler

**Kronik Viral Hepatit, Otoimmün Hepatitler**

İlaçlar :isoniazid, Metil Dopa, Nitrofurantoin,

Oral Kontraseptifler, Toksinler

Metabolik Bozukluklar : Hemokromatozis, Wilson Hastalığı

#### 2. Kolestatik Sendromlar

##### a. İntrahepatik Kolestatik

Hepatopatosellüler Hastalıklar: Viral Hepatit, Alkol, İlaçlar v.b

**İmmünojik Karaciğer Hastalığı : Primer Biliyer Siroz**

Primer Sklerozan Kolanjit

Kistik Karaciğer Hastalıkları : Echinococcus Kistleri

Sepsis, Leptospirozis

Maligniteler: Lenfoma, metazistik malinite

##### b. Ekstrahepatik Kolestatik

**Biliyer Hastalıklar: Koledokolityazis, Kolanjiokarsinoma,**

Primer Sklerozan Kolanjit

Retroperitoneal ve Duodenal Hastalıklar, Pankreas kanseri

**İnfiltratif Karaciğer Hastalıkları : Amiloidoz, Sarkoidoz**

**Metastatik Karsinomalar, Hematolojik Malignansiler**

#### 3. Herediter Direkt Hiperbilirubinemiler

Dubin Johnson Sendromu, Rotor Sendromu

## TEDAVİ VE PROGNOZ

Sarılığın tedavisinde öncelikle hasta yatırılarak istirahata alınmalı, tüm hepatotoksik ilaçlar, alkol gibi toksik ürünler kesilmelidir. Hastanın hayati fonksiyonları stabilize edilmeli, sarılığa neden olan patoloji saptanmalı ve buna göre ilgili kliniklere sevk edilmelidir. Örneğin viral hepatitler enfeksiyon hastalıkları kliniğine, safra yolu obstrüksiyonları gastroenteroloji ya da klinik aciliyetine göre genel cerrahi kliniklerine yönlendirilmelidir.

### 1. İndirekt Hiperbilirubinemiler

- Hemolitik anemiler: Hastanın hidrasyonunu ve oksijenasyonu sağlanır, kan transfüzyonu gereğinde plazmaferez yapılabilir, splenomegali varsa splenektomi uygulanabilir. Sıtmada hipoglisemi düzeltilmeli, sıvı replasmanı, gereğinde hemodiyaliz uygulanmalıdır. Anti-malaryal ilaçlar, Sıtma Savaş Merkezi'nden hastaya temin edilir.

Bilirubinün hepatik "uptake"inde bozulma: Nedene yönelik tedavi uygulanır.

Bilirubinün karaciğere ulaşmasında bozulma: Nedene yönelik tedavi uygulanır.

- Herediter indirekt hiperbilirubinemiler: Özgün bir tedavisi yoktur.

### 2. Direkt Hiperbilirubinemiler

- Hepatosellüler hasara bağlı: Karaciğer hasarına neden olan etkenin hızlıca belirlenmesi ve sebebe yönelik tedavi stratejisi uygulanır. Akut viral hepatitlerde yatak istirahati, IV sıvı desteği, bulantı için metoklopramid, kaşıntı için ursodeoksikolik asit,

ağrı kesici olarak asetaminofen yeterlidir. PT uzaması olanlarda parenteral K vitamini verilebilir.

Ağır seyreden ve fulminan hepatite gidiş eğilimi gösteren akut hepatit B'de oral antiviral ilaçlar kullanılabilir. Leptospirozda antibiyotik tedavisi, şiddetli olgularda K vitamini, taze donmuş plazma, trombosit süspansiyonu verilebilir.

Alkolik ve toksik hepatitte etkenin tüketimi/kullanımı kesilmelidir. Panzehiri olanlara panzehirleri verilmelidir. İskemik hepatitte iskemiye neden olan sebep tedavi edilmelidir. Şokta gerekli hemodinamik destek sağlanmalı, kalp yetmezliğinde ise inotropik destek verilmeli ve hidrasyonlanmalıdır.

Malignitelerde kanser türüne göre cerrahi, medikal kemoterapi ve radyoterapi seçenekleri uygulanmalıdır. Wilson ve hemokromatozis gibi metabolik hastalarda; şelasyon tedavisi ile etkenler vücuttan uzaklaştırılabilir.

- Kolestatik sendromlar (intrahepatik/ekstrahepatik): Safra kanalında ve safra kesesindeki taşlar, endoskopik yolla veya açık cerrahi yöntemlerle alınabilir. Safra kanallarında bulunan taşlar ERCP yöntemiyle çıkartılabilir. Pankreas kanserinde ERCP ile stent koyulabilir ya da cerrahi yöntemle safra drenajı sağlanabilir. Cerrahi tedavi uygulanamayan kolestaz olgularında safra akışkanlığını artıran ursodeoksikolik asit ve N-asetil sistein başlanabilir.

- Herediter direkt hiperbilirubinemiler: Özgün bir tedavisi yoktur.

## KAYNAKLAR

1. Harrison's Principle of Internal Medicine. 19th ed. In: McGraw Hill LLC.
2. CURRENT Medical Diagnosis and Treatment. 57th ed. 2018.

# HEPATOMEGALİ

Prof. Dr. Abdulbaki Kumbasar

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

## GİRİŞ VE TANIM

Hepatomegali, karaciğerin normalden büyük olmasını ifade eder. Karaciğer anlamına gelen "hepaticos" ile büyüme anlamına gelen "megaly" sözcüklerinden köken almıştır. Karaciğer boyutu yaşa, cinsiyete ve kişinin vücut yapısına göre değişebilir. Hepatomegali fizik muayene ile veya görüntüleme tetkikleri ile saptanabilir.

Fizik muayene tekniklerine göre karaciğer boyutu değişikliği gösterebildiği için hepatomegali tespitinde görüntüleme tetkikleri daha güvenilirdir. Hepatomegali fizik muayenede perküsyon ve palpasyon ile tespit edilir. Perküsyon ile karaciğerin alt ve üst sınırı tespit edilir. Palpasyonda sağ kot kenarı altında ele gelen kenarın büyüklüğüne, kıvamına, konturların düzgünlüğüne ve hassasiyet durumuna bakılır. 5. interkostal aralığın orta klaviküler hat ile kesiştiği yerde perküsyon ve palpasyon ile tespit edilen karaciğerin alt ve üst sınırı arasındaki mesafe 13 cm'nin üzerinde ise hepatomegali olarak değerlendirilir.

Hepatomegalinin tespitinde en sık kullanılan görüntüleme tetkiki, ultrasonografidir (USG). USG'de normal karaciğer orta hatta 16 cm'nin altında olup, bu boyutun üzerindeki karaciğer hepatomegali olarak değerlendirilir.

Hepatomegali, karaciğer boyutundaki artışın derecesine göre masif, orta ve hafif olarak 3 gruptur:

1. Masif hepatomegali yapan hastalıklar: Kanser metastazı, alkolik yağlı karaciğer hastalığı, miyeloproliferatif hastalıklar, sağ kalp yetmezliği, hepatoma,
2. Orta hepatomegali yapan hastalıklar: Hemokromatozis, hematolojik hastalıklar, kronik myeloid lösemi, lenfoma, karaciğer yağlanması, diabetes mellitus ve toksik hepatit,
3. Hafif hepatomegali yapan hastalıklar: Hepatit, biliyer obstrüksiyon, kist hidatik.

Karaciğerin bazı anatomik varyasyonları hepatomegali ile karışabilir. Özellikle sağ lobun aksesuar bir parçası olarak sağ inguinal bölgeye doğru uzanım gösteren "riedel 3 lobu ve segment 1'in hipertrofisine bağlı olarak büyüyen "caudal" lob en sık görülen varyasyonlardandır.

İnce ve zayıf yapılı kişilerde, aşırı derin inspiriyumda, masif sağ plevral effüzyonu olanlarda, amfizematöz kronik obstrüktif akciğer hastalığında ve diyafragmatik ve subdiyafragmatik

kitlesel lezyonlarda normal boyutlardaki karaciğer aşağıdaki durumlarda yanlışlıkla hepatomegali olarak değerlendirilebilir.

## ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Hepatik inflamasyon karaciğer hasarına karşı oluşmuş spesifik olmayan bir reaksiyondur. Karaciğerde herhangi bir nedene bağlı hasar oluştuğu zaman, karaciğer dokusu buna inflamasyon ile cevap verir ve bu da hepatomegaliye neden olur. Hepatomegali oluşumunda etkili olan fizyopatolojik süreçleri aşağıdaki gibi sıralayabiliriz:

1. Hücre infiltrasyonu
2. Glikojen birikimi, lipid birikimi
3. Kupffer hücre hiperplazisi
4. Fibrosiz, nodül formasyonu
5. Vasküler konjesyon
6. Kistler, tümörler ve apse oluşumu gibi yer kaplayan durumlar.

## AYIRICI TANI-SINIFLANDIRMA

Hepatomegali nedenlerine göre aşağıdaki şekilde sınıflandırılabilir.

### 1. Akut/kronik viral hepatitler (HAV, HBV, HCV, CMV, EBV)

### 2. Enfeksiyöz granülomatoz hastalıklar

- a. Salmonella enfeksiyonları
- b. Sıtma
- c. Tüberküloz
- d. Bruselloz

### 3. Karaciğer sirozu

### 4. Kolestatik karaciğer hastalıkları

- a. Primer biliyer kolanjit
- b. Primer sklerozan kolanjit
- c. Biliyer atrezi

### 5. Depo hastalıkları:

- a. Hemokromatozis
- b. Wilson hastalığı
- c. Gaucher hastalığı
- d. Glikojen depo bozuklukları
- e. Alfa-1 antitripsin eksikliği

## 6. Yağlanmaya bağlı hepatitler

- a. Alkolik yağlı karaciğer hastalığı
- b. Obezite (endojen-ekzojen) ve non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı

## 7. Hepatik kan akım bozukluğu

- a. Kalp yetmezliği
- b. Perikardit
- c. Budd-Chiari sendromu
- d. Sinüzoidal obstrüksiyon sendromu

## 8. Otoimmün hepatit

### 9. Tümörler

- a. Primer karaciğer tümörleri
- b. Metastatik karaciğer tümörleri
- c. Lenfoproliferatif hastalıklar
- d. Lösemiler

### 10. Diğer nedenler

- a. Kist hidatik hastalığı
- b. Karaciğerin kistik hastalığı

## KLİNİK

**1. Akut/kronik viral hepatitler:** Karaciğerde inflamasyona neden olan akut ve kronik viral enfeksiyonlardır. Hepatit A virüsü (HAV) enfeksiyonu, akut viral hepatite; hepatit B virüsü (HBV) ve hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonu, akut ve kronik hepatite neden olabilir. Kronik hepatit B ve C karaciğerde fibrozis, siroz, hepatosellüler karsinom (HCC) ile sonuçlanabilir.

Akut hepatit A, B ve C'de hepatomegaliiye sağ üst kadranda hafif ağrı, halsizlik, iştahsızlık, bulantı, kusma, ateş, eklem ağrısı, kaşıntı, deride ve skleralarda ikter eşlik eder. Akut hepatit C'de kaşıntı ve ikter daha az görülür. Kronik hepatit B ve C genellikle asemptomatiktir.

Sitomegalovirüs (CMV) ve Ebstein-Barr virüsü (EBV) enfeksiyonunda ise sistemik hastalığın bir parçası olarak akut hepatit görülebilir. EBV'ye bağlı akut hepatit çocuklarda genellikle asemptomatik iken, adölesanlarda ve erişkinde tipik olarak lenfadenopati, ateş ve farenjit görülür. Erişkinde sağ üst kadranda ağrısı ve ikter olabilir. CMV'ye bağlı akut hepatit genellikle subklinik seyir gösterir. Ateş, lenfadenopati ve nadiren ikter görülebilir.

**2. Enfeksiyöz granülopatöz hastalıklar:** Karaciğerde kronik granülopatöz inflamasyonla seyreden enfeksiyöz hastalıklardır. Mikobakteri, virüs, bakteri, mantar, parazit gibi birçok enfeksiyon ajanı granülopatöz hepatite neden olabilir. Hepatomegalinin özelliği, ağırlı olmasıdır.

**a. Salmonella enfeksiyonları:** Salmonella türleri fakültatif anaerob, Gram-negatif bakteriler olup insana enfekte yiyeceklerle bulaşır (fokal-oral). Özellikle *Salmonella typhi* ve *Salmonella paratyphi* türleri gastroenterit, enterik

ateş, endovasküler enfeksiyon, osteomyelit, hepatit ve organ apselerine yol açar. Non-tifoidal salmonella türleri daha çok bağırsak dışı tutulum gösterirler. Ateş, baş ağrısı, bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal, belirgin bitkinlik, yorgunluk ve diskordans nabız eşlik eder.

**b. Sıtma:** Diğer adı malaryadır. Sıtmanın nedeni, plazmodium adındaki tek hücreli parazitlerdir. En sık *Plasmodium malariae*, *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium ovale* ve *Plasmodium vivax* türlerine bağlı olarak görülür. Yaygın bir hastalıktır. Tedavi edilmediği takdirde ciddi problemlere yol açar ve hatta ölümcül olabilir. En sık belirtileri nöbetler halinde çıkan ateş, baş ağrısı, kas ve eklemlerde ağrıdır. Uzun süren durumlarda hepatomegalii, splenomegalii ve anemi gelişir.

**c. Tüberküloz:** *Mycobacterium tuberculosis*'in primer olarak akciğer tutarak yapmış olduğu akut veya kronik hastalıktır. *Mycobacterium tuberculosis* hematogen yolla akciğer dışı yayılım yaparak peritonit, assit, lenfadenit, hepatomegalii ve splenomegaliiye neden olabilir. Tüberküloz karaciğeri etkileyerek granülopatöz hepatite neden olur. Genellikle ateş, öksürük, kanlı balgam ve kilo kaybı eşlik eder.

**d. Bruselloz:** Brusella hastalığı sığır, keçi, domuz gibi hayvanlar ile temas veya bu hayvanların süt ve süt ürünlerinin pastörize edilmeden tüketilmesi ile bulaşan zoonotik bir enfeksiyon hastalığıdır. İnsanlarda hastalık yapan *Brucella mellitensis*, *Brucella abortus*, *Brucella suis* ve *Brucella canis* türleridir. *Brucella abortus* ve *Brucella mellitensis* karaciğer tutulumu yaparak granülopatöz hepatite neden olurlar. Ateş, kilo kaybı ve eklem ağrısı eşlik eder.

**3. Karaciğer sirozu:** Karaciğerin kronik inflamasyonu sonucu fibrosiz ve rejenerasyon nodüllerinin gelişmesi ile karakterize bir hastalıktır. Karaciğerin tüm kronik hastalıkları siroza sebep olabilir. Etiyolojide viral hepatit (HBV, HCV), toksik hepatit (alkol, ilaç), kolestatik hepatit (primer biliyer kolanjit, primer sklerozan kolanjit), otoimmün hepatit, vasküler nedenler (kalp yetmezliği, Budd-Chiari sendromu) ve metabolik hastalıklar (hemokromatozis, Wilson hastalığı, obezite) yer alır. Etiyolojisi saptanamamışsa kriptojenik siroz olarak adlandırılır. Siroz başlangıcında etiyojiiye bağlı olarak hepatomegalii görülebilir. Siroz ilerledikçe karaciğer küçülür, lobüle ve sert bir kıvama dönüşür.

Hepatomegalii ağrısızdır. Assit varsa karında şişkinlik ve distansiyon, varis kanaması varsa hematemez ve melena, hepatik ensefalopati varsa kişilik değişikliği, uyku düzeninde bozulma ve dizorientasyon eşlik edebilir.

**4. Kolestatik karaciğer hastalıkları:** Kolestaz, safranin karaciğer ve safra yollarından duodenuma akışının engellenmesi sonucu oluşur. Bu durum akut olabileceği gibi tekrarlayıcı veya kronik olabilir. Tekrarlayıcı ve kronik kolestatik karaciğer hastalıkları ilerleyerek siroza neden olabilir.

**a. Primer biliyer kolanjit:** İnterlobüler ve septal safra kanallarının kronik ve ilerleyici inflamasyonu ile karakterizedir. Nedeni tam



olarak bilinmemekle birlikte etiyolojide daha çok otoimmünite suçlanmıştır. Asemptomatik olabilir. Semptomatik hastalarda tipik olarak halsizlik, yorgunluk ve kaşıntı görülür. Daha az sıklıkta sağ üst kadranda ağrısı ve iştahsızlık görülebilir.

**b. Primer sklerozan kolanjit:** İntrahepatik ve ekstrahepatik safra yollarının kronik inflamasyonu ve fibrozisi ile karakterizedir. Daha çok erkeklerde ve orta yaşlarda gözükür, çoğunlukla siroz ve bir kısmı kolanjiyokarsinoma ile sonuçlanan kronik bir hastalıktır. Özellikle ülseratif kolit ile birliktelik sıktır. Asemptomatik olabilir. Semptomatik hastalarda halsizlik, yorgunluk, kaşıntı ve karın ağrısı eşlik edebilir. Ülseratif kolit varsa kanlı ve mukuslu ishal, tenesmus ve karın ağrısı gibi semptomlar eşlik edebilir.

**c. Biliyer atrezi:** Ekstrahepatik safra yollarının tamamının veya bir kısmının harabiyeti veya hiç olmaması sonucu safra akımının tam obstrüksiyonuna neden olabilen konjenital bir hastalıktır. Hepatomegali tipik bir bulgudur. Çocukluk çağında kronik karaciğer hastalığının en sık nedenidir. Hepatomegaliye ikter ve akolik gayta eşlik eder.

**5. Depo hastalıkları:** Karaciğerde madde birikimi sonucu kronik karaciğer hastalığına sebep olurlar.

**a. Hemokromatozis:** Herediter veya sekonder olarak gelişebilir. Herediter hemokromatozis en sık HFE gen mutasyonuna bağlıdır. Bağırsaklardan artmış demir emilimine neden olur. Sekonder hemokromatozis kronik anemi (aplastik anemi, talasemi, kronik hemolitik anemi vb.), parenteral demir yüklenmesi (intravenöz demir, sık transfüzyon, hemodiyaliz) ve kronik karaciğer hastalıklarına (alkolik karaciğer hastalığı, kronik hepatit B ve C vb.) bağlı olarak gelişir. Artmış demirin karaciğerde birikmesi sonucu hepatik inflamasyon, fibrozis, siroz ve HCC gelişebilir. Demir eklemler, pankreas, kalp ve testis gibi karaciğer dışı organlarda da birikir. Hepatomegali ile birlikte sağ üst kadranda hafif ağrı, aşırı yorgunluk, deride hiperpigmentasyon, hipogonadizme bağlı impotans, kalp tutulumuna bağlı çarpıntı ve ritim bozuklukları ve eklem ağrısı eşlik edebilir.

**b. Wilson hastalığı:** Bakırın kalıtsal (otozomal resesif) olarak hücrel transportunun bozulması ve safradan bakır atılımının azalmasına bağlı olarak bakırın öncelikle karaciğerde, beyinde ve korneada birikmesi ile karakterize bir hastalıktır. Kronik karaciğer hastalığı ile birlikte nöropsikiyatrik bozukluklar da görülür.

**c. Gaucher hastalığı:** Glikosilseramidlerin (glikoserebrosidlerin) hücrenin lizozomlarında birikmesi ile karakterize doğumsal metabolik bir hastalıktır. Hepatomegali ve splenomegali en önde gelen semptomlardır.

**d. Glikojen depo bozuklukları:** Tip I, III ve IV'te ciddi karaciğer tutulumu görülür. Tip I, glikoz-6-fosfat enzim eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkan, hepatomegali ile birlikte ciddi hipoglisemi atakları ve ketotik komalar ile seyreden bir hastalıktır.

**e. Alfa-1 antitripsin eksikliği:** Kalıtsal olarak alfa-1 antitripsin

enzim eksikliği sonucu oluşan ve akciğer, karaciğer ve nadir olarak cildi etkileyen bir hastalıktır. Hepatomegali ile birlikte kronik obstrüktif akciğer hastalığının eşlik etmesi tanıda önemlidir.

**6. Yağlanmaya bağlı hepatitler:** Hepatositlerde yağ birikimine bağlı olarak gelişen, inflamasyonun ve fibrozisin olmadığı basit karaciğer yağlanmasına (hepatosteatoz) ve yağ birikimine inflamasyonun eşlik ettiği steatohepatite neden olan kronik bir hastalıktır. Kronik hepatit, fibrozis, siroz ve hepatoselüler karsinoma neden olur.

**a. Alkole bağlı yağlı karaciğer hastalığı:** Uzun süreli ve yoğun (100 gr/gün, 20 yıl) alkol kullanımı sonucunda gelişir. Kronik hepatit zemininde akut alkolik hepatit atakları gelişebilir. Hepatomegaliye hafif ikter, deride solukluk, iştahsızlık, proksimal kas güçsüzlüğü, uyku hali ve özbakım bozukluğu gibi semptomlar eşlik eder. Akut alkolik hepatitte hepatomegali ile birlikte sağ üst kadranda ağrısı, ateş ve hepatik ensefalopati semptomları görülür.

**b. Obezite (endojen-ekzojen) ve non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı:** Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı çoğunlukla obezite veya fazla kilo ile birlikte görülür. Genellikle insülin direnci ve metabolik sendrom ile birlikte görülür. Diabetes mellitus, hiperlipidemi, hipertansiyon, polikistik over sendromu ve obstrüktif uyku apne sendromu gibi insülin direnci ile ilişkili hastalıklar eşlik edebilir. Hepatomegali ağrısızdır.

**7. Hepatik kan akım bozukluğu:** Kalp yetmezliği, konstrüktif perikardit, Budd-Chiari sendromu ve sinüzoidal obstrüksiyon sendromunda hepatik venöz konjesyona bağlı olarak hepatomegali gelişir. Hepatomegalinin özelliği, ağırlı olmasıdır.

**a. Kalp yetmezliği:** Kalbin vücudun ihtiyacını karşılayacak kanı dokulara pompalayamamasıdır. İskemik kalp hastalığı başta olmak üzere çeşitli hastalıklara bağlı olarak gelişir. Dispne, ortopne, efor senkopu ve göğüs ağrısı gibi semptomlar eşlik edebilir.

**b. Konstrüktif perikardit:** Kalbin dış yüzeyini kaplayan perikardın inflamasyonudur. Diastolik kalp yetmezliğine neden olur. Dispne, göğüs ağrısı ve ateş gibi semptomlar eşlik edebilir.

**c. Budd-Chiari sendromu:** Hepatik venlerin veya inferior vena cavanın trombozu (primer) veya tümör basısına (sekonder) bağlı obstrüksiyonudur.

Akut olarak gelişen assit görülür. Trombozun gelişme hızına ve hepatik venlerdeki obstrüksiyonun derecesine bağlı olarak fulminan karaciğer yetmezliği, akut karaciğer yetmezliği veya siroz bulguları görülebilir. Fulminan karaciğer yetmezliğinde ensefalopati görülür.

**d. Sinüzoidal obstrüksiyon sendromu:** Eskiden venooklüziv hastalık olarak adlandırılmakta idi. Hepatik sinüzoidlerin obstrüksiyonu ile karakterizedir. Genellikle sitotoksik kemoterapi alanlarda görülür. Hastalarda akut olarak gelişen assit görülür.

**8. Otoimmün hepatit:** Yüksek serum gama-globülin



konsantrasyonu ve otoantikörlerin pozitifliği ile karakterize kronik karaciğer hastalığıdır. Tip I otoimmün hepatitte antinükleer antikor (ANA) ve/veya düz kas antikor (ASMA) pozitifliği varken, tip II otoimmün hepatitte daha çok LKM-1 ve LC-1 pozitifliği mevcuttur. Diğer otoimmün hastalıklar ile birliktelik sıktır. Hepatomegali ağrısızdır. Halsizlik, yorgunluk, ikter ve eklem ağrısı eşlik edebilir. Eşlik eden hipotiroidi, tip 1 diabetes mellitus, çölyak hastalığı, immün trombositopenik purpura, ülseratif kolit ve albinizm gibi eşlik eden hastalıklarla ilişkili semptomlar görülebilir.

**9. Tümörler:** Primer ve metastatik tümörler, kitle etkisi yaparak; lenfoproliferatif hastalıklar ve lösemiler, hücre infiltrasyonu yaparak hepatomegaliye neden olur.

**a. Primer karaciğer kanserleri:** Karaciğerden kaynaklanan tümörlerdir. Malign (hepatoselüler karsinom, kolanjiyokarsinom) veya benign (hemanjiyom, adenom) olabilir.

**b. Metastatik kanserler:** Karaciğer dışı organlardan gelişen ve hematogen veya lenfojen olarak karaciğere yayılan tümörlerdir. Primer kanserin geliştiği organa ait semptomlar eşlik eder. Safra yollarına bası sonucu ikter eşlik edebilir.

**c. Lenfoproliferatif hastalıklar:** Lenfoid dokuların malign tümörleridir. Ateş, gece terlemeleri, kilo kaybı, iştahsızlık ve yorgunluk eşlik eder.

**d. Lösemiler:** Kemik iliğindeki myeloid prekürsörlerden gelişen malign hastalıklardır. Akut veya kronik olabilir.

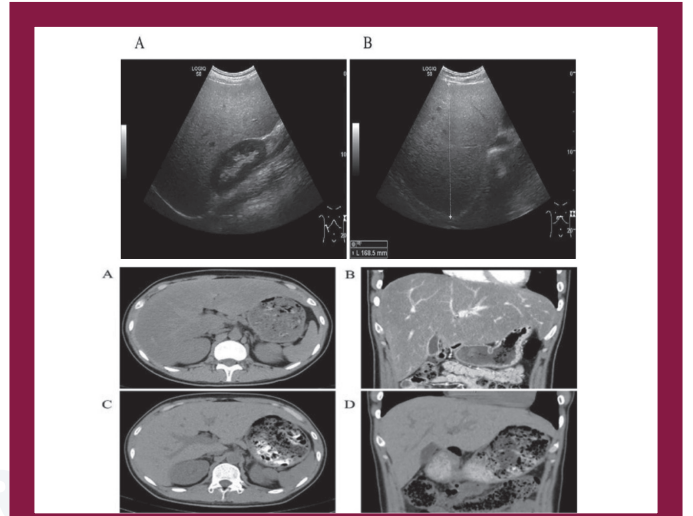
#### 10. Diğer nedenler:

**a. Kist hidatik:** *Echinococcus granulosus* isimli parazitin köpek dışkısı ile bulaşması sonucu oluşur. Karaciğer ve akciğer başta olmak üzere tüm organlarda görülebilir. Kist büyük ise hepatomegali ile birlikte sağ üst kadranda ağrı, safra yollarına bası varsa ikter görülebilir. Akciğer tutulumuna bağlı öksürük, hemoptizi ve dispne eşlik edebilir.

**b. Karaciğerin kistik hastalığı:** Basit kist, Caroli hastalığı, polikistik böbrek hastalığı şeklinde olabilir.

### RADYOLOJİ

Hepatomegali USG, BT, MRG ile tespit edilebilir, en sık kullanılan görüntüleme tetkiki, ultrasonografidir (Şekil 1). USG'de normal karaciğer orta hatta 16 cm'nin altında olup, bu boyutun üzerindeki karaciğer hepatomegali olarak değerlendirilir.



Şekil 1 ve 2. Hepatomegali ve yağlı karaciğer USG ve BT görüntüsü

### LABORATUVAR BULGULARI

Hepatomegali ile başvuran hastada öncelikle hemogram, sedimentasyon, CRP ve karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT, ALP, GGT, total protein, albümin, total ve direkt bilirubin, protrombin zamanı-PT, INR) bakılmalıdır. Daha sonra anamnez, fizik muayene ve laboratuvar bulgularına göre ön tanıya uygun ek testler yapılmalıdır.

### TEDAVİ

Hepatomegalinin semptomatik tedavisi yoktur. Nedene yönelik tedavi gerekir. Hepatomegaliye neden olan hastalıklardan akut viral hepatitler, akut alkolik hepatit ve hepatik kanakım bozuklukları acil olarak tedavi edilmelidir. Akut viral hepatitler, akut alkolik hepatit, Budd-Chiari sendromu ve sinüzoidal obstrüksiyon sendromu düşünülüyorsa gastroenteroloji uzmanına; kalp yetmezliği ve konstrüktif perikardit düşünülüyorsa kardiyoloji uzmanına acil olarak yönlendirilmelidir. Otoimmün hepatit akut hepatit ile ortaya çıkmışsa acil olarak gastroenteroloji uzmanına yönlendirilmelidir. Kronik viral hepatitler, siroz, kolestatik karaciğer hastalıkları, depo hastalıkları, yağlanmaya bağlı hepatitler ve tümörlere bağlı olduğu düşünülüyorsa gastroenteroloji uzmanına; enfeksiyöz granülomatöz hastalık düşünülüyorsa enfeksiyon hastalıkları uzmanına; kist hidatik düşünülüyorsa gastroenteroloji uzmanına yönlendirilmelidir.

### KAYNAKLAR

1. Curry MP, Bonder A, Hepatomegaly: Differential Diagnosis and Evaluation, Uptodate, 2018.
2. Goldman L, Schafer AI, Goldman-Cecil Medicine 25th Edition, Elsevier, 2015.
3. Papadakis MA, McPhee SJ, Current Medical Diagnosis and treatment CMDT, Lange, 2017.

# SPLENOMEGALİ

Prof. Dr. Refik Demirtunç

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

## GİRİŞ VE TANIM

Dalağın büyük olmasına splenomegali denir. Splenomegali genellikle altta yatan sistemik bir hastalığın fizik muayene ile saptanan bulgusudur. Dalak periton boşluğu içinde, sol üst kadranın arka tarafında ve diyafragmanın altında yer alır. Ayrıca 9'uncu ile 11'inci kaburga arasında mide, kolon, sol böbrek ile komşuluk gösterir. Pankreas kuyruğu ile dalak hilusuna kadar uzanır (Resim 1).

Dalak bir hematopoetik organdır. Eritroid, miyeloid, megakaryositik, lenfoid ve monosit-makrofaj (retikuloendotelial) sistemlerini destekleyici rolü vardır. Lenfoid elementleri aracılığı ile hücrel ve humoral immüniteye katılır.

Dalağın normal fizyolojik fonksiyonu aşağıdaki gibidir:

- Dalağın kırmızı pulpasında defektif ve yaşlanmış eritrositleri dolaşımdan uzaklaştırarak eritrositlerin kalite kontrolünü yapar.
- Beyaz pulpada antikor sentezini sağlar.
- Antikor ile kaplı bakterileri ve kan hücrelerini dolaşımdan uzaklaştırır.

Splenomegali çoğunlukla altta yatan hastalığa bağlı gelişir. Asemptomatik splenomegali astenik yapılı insanlarda, çocuklarda ve adölesan çağında rastlanabilir.

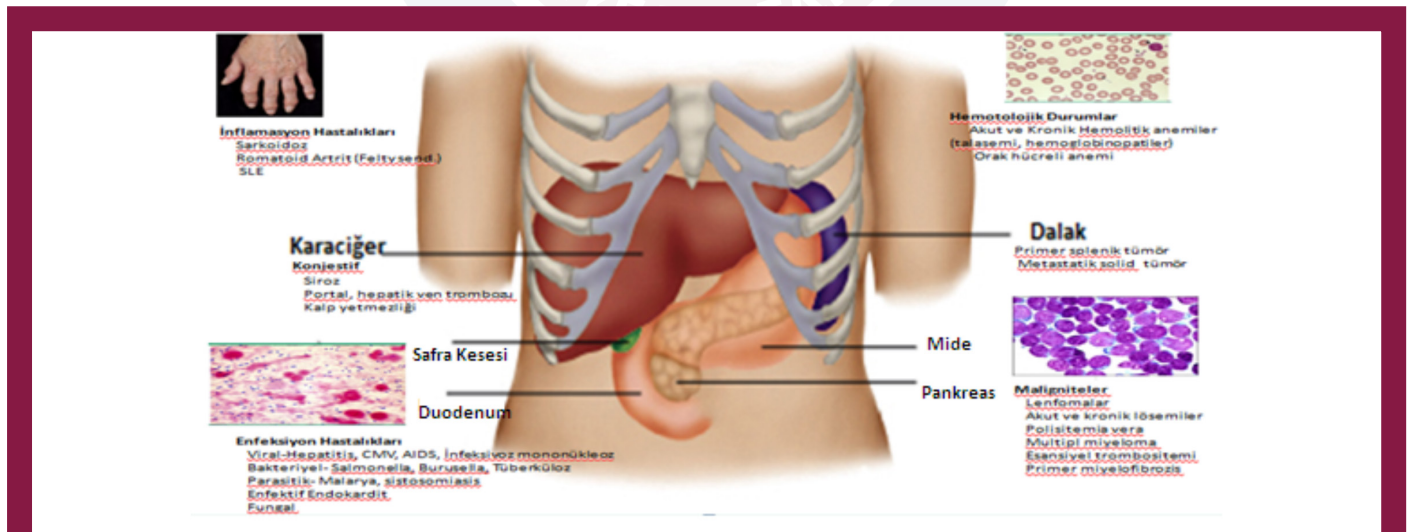
## ETİYOLOJİ

Splenomegalinin majör nedenleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

### Splenomegalinin Fizyopatolojisi

Etiyolojisine bağlı olarak splenomegalinin fizyopatolojisi değişmektedir.

- Enfeksiyon hastalıklarında dalağın büyümesinin nedeni, enfeksiyonu yenmek ve immün cevabın oluşması için dalağın makrofaj ve lenfoid bölümlerinin aktive olması ile hipertrofi/ hiperplazi olmasıdır.
- Hematolojik hastalıklarda, dalağın defektli ve yaşlanmış eritrositleri dolaşımdan temizlemek için fazla çalışması ile büyüme oluşur.
- Malign hastalıklarda, lösemi ve lenfomanın malign hücrelerinin dalağı infiltre etmesi ile splenomegali oluşur.
- Konjestif hastalıklarda, portal hipertansiyon ve portal venin dalı olan splenik venin konjesyonu (karaciğer sirozu), kronik sistemik venöz konjesyon (kalp yetmezliği) nedeni ile splenomegali oluşur.



Resim 1. Dalağın anatomisi ve splenomegalinin etiyolojisi (Bickley LS, Szilagyi PG, Hoffman RM, Soriano R. Bates' Guide to Physical Examination and History Taking. Thirteenth Edition. Philadelphia. Wolters Kluwer, 2017:1173).

**Tablo 1. Splenomegalini majör nedenleri**

Enfeksiyon hastalıkları	Viral-hepatit, enfeksiyöz mononükleoz, HIV enfeksiyonu, Sitomegalovirüs
	Bakteriyel-tifo, Bruselloz, tüberküloz
	Parazitik-sıtma, kala-azar, toxoplazma
	Fungal nedenler
	Enfektif endokardit
Hematolojik hastalıklar	Akut ve kronik hemolitik anemiler
	Orak hücreli anemi
Maligniteler	Lenfomalar
	Akut ve kronik lösemiler
	Polisitemia vera
	Esansiyel trombositemi
	Primer miyelofibrozis
	Primer splenik tümör
Konjestif hastalıklar	Siroz
	Kalp yetmezliği
	Portal, hepatik, splenik ven trombozu
İnflamasyon hastalıkları	Romatooid artrit (Felty sendromu)
	Sistemik lupus eritematozus
	Sarkoidoz
	Serum hastalığı
İnfiltratif hastalıklar	Amiloidoz
	Gaucher hastalığı
	Niemann-Pick hastalığı
	Hemofagositik lenfositosis

- İnflamasyon (immünolojik) hastalıklarında, dalak immün bir organ olması nedeni ile antijen-antikor cevabı oluşturmak için immün komponenti hipertofiyeye uğrar ve dalak büyür.
- İnfiltratif (depo) hastalıklarında hastalığa özgü örneğin: anormal lipid ve amiloid maddelerin dalakta depolanması ile splenomegali oluşur.

## FİZİK MUAYENE

Dalak büyüklüğünün saptanmasında en önemli fizik muayene yöntemi palpasyon ve perküzyondur. Traube aralığının perküzyonu en çok kullanılır. Traube aralığı üstte VI. kaburga, lateralde ön kolluk çizgisi, altta sol alt kosta kenarından oluşan yarım ay şeklinde bir alandır. Normalde traube aralığının perküzyonu mide fundusundaki hava kabarcıklarının yansıması ile timpanik ses alınır. Splenomegalide dalağın büyümesi ile matite alınır. Diğer bir perküzyon muayene yöntemi Castell metodudur. Sol aksiller çizginin en alt interkostal aralığın birleştiği noktadır. Traube aralığı ve Castell noktasında perküzyon ile alınan matite dalağın büyüdüğünü işaret eder.

## KLİNİK BULGULAR

Splenomegalinin semptomları akut veya kronik oluşumuna, altta yatan hastalığın özelliğine ve dalağın büyüklüğüne bağlıdır.

Örneğin: akut viral enfeksiyona bağlı minimal splenomegali ağrı ve hassasiyet yapabilir. Buna karşın kronik miyeloproliferatif neoplazm gibi kronik hastalıklarda tamamen asemptomatik olabilir. Semptom olarak sol üst kadranda dolgunluk hissi, mideye bası nedeni ile erken doyumluk hissi yapabilir. Masif splenomegalide bu bulgular daha belirgindir (Tablo 2).

**Tablo 2. Masif splenomegaliye\* neden olan hastalıklar**

Kronik miyeloid lösemi	Kronik lenfositik lösemi
Lenfoma	Gaucher hastalığı
Hairy cell lösemi	Sarkoidoz
Miyelofibrozis	Kala-azar (visseral Leishmanya)
Polisitemi vera	Beta talasemi majör
Esansiyel trombositosis	Otoimmün hemolitik anemi

\*Masif splenomegali, dalağın sol kosta alt sınırından aşağıya doğru 8 cm'den fazla büyümesine denir

## Radyoloji

Ultrasonografi splenomegalinin saptanmasında en geçerli yöntemdir. Ultrasonografide dalağın boyu 12 cm'ye kadar normal kabul edilir. Uzunluğu 13 cm veya eni 5 cm'den büyük ise splenomegali olarak değerlendirilir. Ayrıca bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans ile dalak büyüklüğü saptanabilir.

## Laboratuvar

Splenomegalili hastanın araştırılmasında hemogram ve periferik yayma incelemesi ilk yapılacak incelemedir. Büyümüş dalak genellikle hiperfonksiyoneldir; hipersplenizm gelişebilir. Hipersplenizm, dalak büyümesi ile kan hücrelerinin (eritrosit, trombosit, lökosit) dalakta sequestrasyonu (havuzlanma) sonucu oluşan sitopenidir. Sıklıkla anemi ve trombositopeni oluşur. Lökopeni de oluşabilir. Splenomegalinin tanısında spesifik laboratuvar tanı yöntemi yoktur. Splenomegalinin etiolojisinin araştırılmasında anamnez ve fizik muayene ile elde edilen bulgularla düşünülen etiolojiye yönelik uygun laboratuvar incelemeleri yapılır.

## TEDAVİ VE PROGNOZ

Splenomegalinin spesifik tedavisi yoktur. Dalak büyüklüğünün nedeni araştırılıp nedene yönelik tedavi yapılmalıdır. Altta yatan hastalığı tedavi ile dalak küçülebilir ve semptom olarak daha iyiye gidilebilir. Prognoz altta yatan hastalığa bağlıdır.

## KAYNAKLAR

1. Henry PH, Longo DL. Enlargement of lymph nodes and spleen, Harrison's principles of internal medicine, 20th ed. McGraw Hill, New York; 2018.
2. Armitage JO, Bierman PJ. Approach to the patient with lymphadenopathy and splenomegaly, Goldman's Cecil Medicine. 26th ed. Elsevier Saunders, New York; 2020.

# HİPERTANSİYON, ESANSİYEL HİPERTANSİYONA VE HİPERTANSİYON TEDAVİSİ-HİPERTANSİF ACİLLER VE ACİL TEDAVİSİNE AİT DERS NOTLARI

Prof. Dr. Hayriye Esra Ataoğlu, Uzm. Dr. Betül Çavuşoğlu Türker

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

## GİRİŞ VE TANIM

Hipertansiyon (HT), sürekli kan basıncı (KB) yüksekliği ile kendini gösteren, sistemik bir hastalıktır. Tüm dünyada yaygın olarak görülmesi ve ciddi prematür morbidite ve mortalite neden olması nedeniyle önemli bir sağlık problemidir. Kalp yetersizliği, koroner kalp hastalığı, hemorajik - trombotik inme, böbrek yetersizliği, periferik arter hastalığı ve aort diseksiyonu gibi komplikasyonlar ve hipertansiyona bağlı mortalite KB yüksekliği ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Hipertansiyon sıklıkla diğer kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkilidir ve risk faktörlerinin toplam yükü arttıkça kardiyovasküler risk artar. Bununla birlikte HT tedavi edilebilir hastalık olup önlenabilir ölüm nedenleri içerisinde bir numaralı kardiyovasküler risk faktörüdür. Uzun yıllar farklı tansiyon değerleri hipertansiyon tanımında kullanılsada ülkemizde Türk hipertansiyon uzlaşi raporuna göre erişkinlerde hekim tarafından yapılan tekrarlanan klinik (ofis) ölçümlerinde sistolik kan basıncı  $\geq 140$  mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı  $\geq 90$  mmHg olması hipertansiyon olarak tanımlanır. Kılavuzlara göre hipertansiyon tanımı Tablo 1'de verilmiştir.

## EPİDEMİYOLOJİ

Hipertansiyon hastalığı dünya çapında epidemidir ve erken ölümün önemli bir nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre yaklaşık 1,13 milyar hipertansiyonlu hasta vardır ve bunların çoğu (üçte ikisi) düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşamaktadır. 2015 yılında 4 erkekte 1'inde ve 5 kadından 1'inde hipertansiyon tespit edilmiştir. Hipertansiyonlu bireylerin 5'te 1'inden azında HT kontrol altındadır. Yaş ilerledikçe HT görülme sıklığı artar, genelde 30 yaş üzerinde her 6 kişiden, 40 yaş üzerinde ise her 5 kişiden 1 kişi hipertansiftir, 65 yaş üzerinde HT prevalansı yaklaşık %65'tir. Siyahlarda beyazlara göre HT gözlenme olasılığı daha fazladır. Türkiye'de yapılan çalışmalarda erişkin yaş grubunda yapılan çalışmalarda HT prevalansı %33 (Türk Kardiyoloji Derneği), %35,9 (Türkiye Endokrinolojive Metabolizma Derneği) ve %30,3 (Türk HT ve Böbrek Hastalıkları Derneği) arasında değişmektedir. Kısacası ülkemizde her 3 yetişkinden birinde HT mevcuttur. Yakın

zamanda tamamlanmış olan Türk Hipertansiyon Prevalans çalışmasında (PatenT) erişkin yaş grubunda HT prevalansı %31,8 olarak bulunmuştur. Prevalans kadınlarda %36,1 iken, erkeklerde %27,7 olarak tespit edilmiştir. Dört yıllık insidans hızı %21,4, 65 yaş üstü bireylerde prevalans %43,3. Ayrıca, hipertansiyonlu hastaların sadece %40,7'sinin hastalıklarının farkında olduğu tespit edilmiş, %31,1'inin antihipertansif tedavi aldığı ve tedavi alanların sadece %20,7'sinin kan basıncının kontrol altında olduğu saptanmıştır.

## ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Kan basıncını organize etmede esas amaç doku perfüzyonunu sağlayabilmektir. Normal tansiyon değeri günümüz kılavuzlarında (Tablo 1)  $< 120$  mmHg sistolik ve  $< 80$  mmHg diyastolik değerleri ifade eder. Hipertansiyolu olguların yaklaşık %85-95'ini oluşturan primer (esansiyel) HT, kesin mekanizması bilinmeyen, herhangi bir ikincil hastalığa bağlı olmayan sistemik arteriyel kan basıncının sürekli yüksekliğidir. Hastaların %5-15'inde ise herhangi bir nedene bağlı sekonder hipertansiyon mevcuttur (aşırı aldosteron salınımı, feokromositoma, hipertiroidi, Cushing, hiperparatiroidi, hipotiroidi, akromegali, uyku apnesi, parankimal böbrek hastalığı, renal arter stenozu ve aort koarktasyonu gibi).

Arteriyel kan basıncı sistemik arteriyel dolaşımdaki kanın damar duvarına yaptığı basıncı ifade eder. Arteriyel KB kalp debisi ve sistemik damar direncinin bir sonucudur.

Kan Basıncı = Kalp debisi (kardiyak output) X Periferik damar direnci belirlenir.

Kalp debisi ve periferik damar direnci arasındaki etkileşimler, kan basıncını belli bir düzeyde tutmak üzere otomatik olarak düzenlenir. Kalp debisini ve periferik vasküler direnci etkileyen faktörler kan basıncını tayin eder.

**Kalp debisi (kardiyak output) etkileyen faktörler:** Kalp debisi kalp hızı ve atım hacmine bağlıdır ve bunları artıran sodyum alımı, böbrek fonksiyonları, minerolokortikoid etki, sonuç olarak ekstrasellüler sıvı hacminin artması, kalp atım sayısı artması ve kontraktilite artması sonucunda kalp debisi artar.

**Periferik damar direnci:** Vasküler yapı ve vasküler fonksiyonu etkileyen sempatik sinir sistemi (katekolaminler), humoral



faktörler (renin-anjiyotensin sistemi) ve lokal otoregülasyon periferik damar direncini belirler.

Her iki faktörde de gün boyunca sürekli değişiklikler olduğu için kan basıncı gün boyunca normal kişilerde de değişir. Kalp debisinin ve/veya arteriyel direncin artması sonucunda HT ortaya çıkmaktadır. Arterdeki maksimum kan basıncını ifade eden sistolik kan basıncı (SKB), kalp atım hacmi, miyokard kontraktilesi, miyokardın ve aortun elastikliği tarafından belirlenirken, arterdeki minimum kan basıncına karşılık gelen diyastolik kan basıncını (DKB) sistemik damar direnci belirler.

Esansiyel hipertansiyon sebebi kesin olarak ortaya konulmamakla birlikte kan basıncının yükselmesinin patogenezi multifaktöryeldir.

#### Esansiyel (Primer) HT Nedenleri:

1. Genetik faktörler: Esansiyel HT'nin ailevi özelliği iyi bilinmektedir. Hipertansiyon gelişimini multipl genlerin kompleks ilişkileri etkileyebilmektedir [nörojenik, hormonal, miyogenik (vazomotor tonus farklılığı) sistemleri etkileyen].
2. Bölgesel damar faktörleri (vazodilatasyon cevabının zayıflaması)
3. Aşırı tuz (sodyum) alımı, az potasyum alımı
4. Doğuştan nefron sayısının az olması (İntraglomeruler basınç ↑, toplam filtrasyon alanı ↓, renal su-tuz atılımı azalır)
5. Anormal renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) (biyokimyasal olarak anlık bakılan hormonlar normal olabilir ancak bu maddelere verilen vasküler cevap abartılı olabilir)
6. Stres: Aşırı sempatik etki (Sempatik sinir sistemi ve RAAS uyarılarak vasküler tonus ↑, su/tuz absorpsiyonu ↑)
7. Damar duvarının kalınlaşması (endotel fonksiyonlarının bozulması)
8. Atriyal natriüretik hormonlar (azalması Na atılımını azaltır)
9. Vasopressin (su reuptake ↑)
10. İnsülin direnci, hiperinsülinemi, şişmanlık (kalbin toplam iş yükü ↑, insülin direnci ↑, vasküler direnç ↑)
11. Sigara (endotel disfonksiyonu, sempatik aktivasyon, direkt toksik etki)
12. Alkol (periferik vasküler direnci ↑, kardiyotoksik etkili)
13. Fiziksel aktivite azlığı
14. Anormal steroid metabolizması, vazoaktifpeptitler, prostoglandinler sayılmaktadır.

Arteriyel hipertansiyonun komplikasyonlarının patogenezi de etkili faktörler:

1. Afterload artar
  - a. Sistolik disfonksiyon ® Kalp yetmezliği
  - b. Sol ventrikül hipertrofisi ® diyastolik disfonksiyon ® Kalp yetmezliği
  - c. Miyokardial oksijen ihtiyacı artar ® Miyokardial iskemi ve/veya enfarktüs
2. Arteriyel zedelenme
  - a. İlerleyici ateroskleroz
    - Koroner damarlar ® Miyokardial oksijen sunumu azalır ® Miyokardial iskemi ve/veya enfarktüs
    - Serebral damarlar ® İskemik inme
    - Aortta anevrima diseksiyon
    - Renal damarlar nefroskleroz ve böbrek yetmezliği
  - b. Zayıflamış damar duvarı
    - Serebral damarlar ® Hemorajik inme
    - Aortta anevrima diseksiyon
    - Göz damarları ® Retinopati

#### KLİNİK

Özellikle hafif - orta hipertansiyonlular uzun yıllar sıklıkla hiçbir belirti vermez. En sık rastlanan belirti baş ağrısı da spesifik değildir. Suboksipital zonklayıcı baş ağrısı karakteristik olarak sabahları erken saatte olur. Baş ağrısı, baş dönmesi, kulak uğultusu, kulak çınlaması, burun kanaması, çarpıntı, terleme ve sık idrara çıkma gibi şikayetlerle gelebilir. Somnolans, konfüzyon, görme bozuklukları, bulantı ve kusmanın eşlik ettiği ağır hipertansif ensefelopati tablosuyuda hasta gelebilir. Ayrıca kronik hipertansif hastada hipertansiyona bağlı organ hasarı tablosuyla (kalp yetmezliği, görme kaybı, böbrek yetmezliği gibi) gelebilir.

Öyküde: Daha önceki KB ölçümleri, süresi ve düzeyi, hipertansiyon tedavisi için kullanılan ilaçlar, ailede kalp/damar hastalığı öyküsü, geçirilmiş ve/veya eşlik eden hastalıklar (Diyabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, koroner arter hastalığı vb.), yaşam tarzına yönelik (beslenme, egzersiz, stres durumu) ve sigara, alkol vb. alışkanlıklar, sekonder hipertansiyon

**Tablo 1.**

Kategori				Sistolik (mmHg)		Diyastolik (mmHg)
ACC/AHA 2017	Türk HT uzlaşma raporu 2019	ISH 2020	ESC/ESH 2023			
Artmış KB	Normal	Normal	Normal	120-129	Ve/veya	80-84
Stage 1 HT	Artmış KB	Yüksek normal	Yüksek normal	130-139	Ve/veya	85-89
Stage 2 HT	Evre 1 HT	Grade 1 HT	Grade 1 HT	140-159	Ve/veya	90-99
	Evre 2 HT	Grade 2 HT	Grade 2 HT	160-179	Ve/veya	100-109
			Grade 3 HT	≥180	Ve/veya	≥110



(SHT) belirtilerine ve organ hasarına yönelik semptomlar sorgulanmalıdır.

### Hipertansiyonlu hasta ilk değerlerdirken:

1. Tanı doğrulanmalı.
2. Sekonder HT nedenlerini tespit edilmelidir.
3. Kardiyovasküler risk, organ hasarı ve eşlik eden klinik durumları araştırılmalıdır.

**Tanı Doğrulmalı:** Kan basıncı direkt veya indirekt olmak üzere 2 yöntemle ölçülebilir. Arterin içine bir kateter sokularak uygulanan direkt ölçüm yöntemleri de özellikle anjiyografi laboratuvarları, yoğun bakım üniteleri ve ameliyathaneler gibi hastanın yakın takibini gerektiren durumlarda kullanım alanı bulmaktadır. Kan basıncı ilk defa 1773'te Stephan Halles tarafından ölçülmüştür. 1896'da Riva- Rocci sfingomanometriyi keşfetmiştir. İndirekt kan basıncı ölçüm yöntemi olarak halen günümüzde Riva Rocci tarafından tanımlanan sfigmomanometre yöntemi kullanılmaktadır. Sfigmomanometri hava pompalamaya yarayan lastikten bir puvar, puvarın boyun kısmında bir kontrol valvi, değişik boyutlarda olabilen bir manşon, havayı ileten lastik tüpler ve bir manometriden oluşmuştur. Ölçüm, manşon içindeki hava basıncının arter içindeki KB ile karşılaştırılması prensibine dayanır. Yüksek basınçla şişirilen manşon ile kemik arasında sıkışan arterden geçen kanın oluşturduğu türbülansın yarattığı düşük ve orta frekanslı sesler Korotkoff sesleri olarak bilinir ve ilk kez 1905 Nicolai Korotkoff tarafından tanımlanmıştır. Korotkoff seslerinin 5 fazı vardır: Faz 1 damara uygulanan basınç sistolik KB düzeyine düştüğü zaman kollapsın ortadan kalmasına bağlı olarak duyulan ilk net tıklama sesi ile başlar. Bu ses hafif şiddette devam ederken, Faz 2 aşamasında manşon basıncının azalması ile tıklama sesinden sonra ortaya çıkan sert ve net bir ses ortaya çıkar. Bu ses, Faz 3'ün başlaması ile birlikte kuvvetli duyulan bir üfürüme dönüşür. Faz 4 aşamasında üfürüm şiddeti hafifler ve Faz 5 aşamasında manşon basıncının diyastolik KB düzeyine inmesi ile arter düzeyindeki baskı tamamen kalktığı için sesler tümüyle kaybolur. Diyastol kan basıncının belirlenmesinde Faz 5 esas alınmakla birlikte, 12 yaşına kadar olan çocuklarda ve dolaşım hızının arttığı klinik durumlarda (aort yetersizliği, beriberi, ağır anemi, hipertiroidi vb.) Faz 4'ün esas alınmasında fayda vardır. Faz 4 ile Faz 5 arasında 10 mmHg'dan fazla fark varsa gerçek diyastolik KB değeri olarak Faz 4 kabul edilmelidir. Hipertansiyon tanısı için kan basıncını doğru bir şekilde ölçmek önemlidir. Kan basıncının ölçümünde, onaylı oskultuar veya osilometrik otomatik/dijital sfigmomanometre cihazları kullanılmalı ve bunların periyodik kontrol kalibrasyonları yapılmalıdır. Kan basıncı ölçümünü etkileyen ölçene, ölçüm sırasındaki koşullara, ve ölçüm yöntemine ait pek çok durum vardır. Ölçüm sırasındaki koşullar; ölçümün günün hangi saatinde yapıldığı kan basıncını önemli derece etkilemektedir, örneğin yemeklerden ya da egzersizden sonra alınan ölçümler normalden düşük, sigara ya da kahve içimi sonrası ölçümler

normalden yüksek çıkabilir. Dolayısıyla ölçüm öncesindeki 30 dakikalık süre içinde hastanın sigara, çay veya kahve içmemiş, kafein almamış ve tercihen yemek yememiş olması gerekir. Nazal dekonjestan veya benzeri adrenerjik uyarıcı ilaçların kullanımı da hatalı ölçümlere neden olabilir. Bu sebeple ölçüm öncesi hastanın duyu durumu, egzersiz, dolu mesane, yemek yenmiş olması, sigara içimi, kafeinli içeceklerin tüketilmesi, ilaç alımı, ağrı hissedilmesi, şok, dehidratasyon gibi kan basıncını olumsuz yönde etkileyecek faktörlerin değerlendirilmesi gereklidir. Ölçüm, hasta sessiz bir odada en az 5 dakika istirahat (oturur veya yatar pozisyonda) ettikten sonra başlanmalıdır. Oda sıcaklığı ne soğuk ne de çok sıcak olmalıdır. Hasta sırtını herhangi bir yere örneğin arkalıklı bir sandalyeye yaslayarak oturmalı, tansiyon ölçülecek kolu çıplak olmalıdır. Genelde dominant olmayan koldan ölçüm alınarak başlanır. Ölçüm sırasında konuşmamalı, bacak bacak üstüne atmamalıdır. Hastanın kilo ve yaşına uygun, daha önceden kalibre edilmiş manşona sahip kan basıncı ölçüm aleti kullanılmalıdır. Gerektiğinden daha küçük manşon hatalı yüksek kan basıncı ölçümüne yol açabilir. Manşon kalp düzeyinde duracak şekilde sarılmalı ve hastanın kolu desteklenmelidir. Tansiyon aletinin manşonu alt ucu dirsek çukurunun 2,5-3 cm üzerinde olacak şekilde kolu sarmalıdır. Ölçüm sırasında stetoskop manşonun altına sıkıştırılmamalıdır. Stetoskop dirsek çukurunda serbest durmalı ve deriye hafifçe bastırılmalıdır. Ölçümün hangi koldan ve hangi pozisyonda yapıldığı, sistolik ve diyastolik kan basınçları kaydedilmelidir. Klinikte veya evde elektronik alet kullanılacaksa mutlaka önce nabız muayenesi yapıp normal ritimde olup olmadığı kontrol edilmelidir. Atrial fibrilasyon gibi bir aritmi mevcut ise elektronik aletler vuruları kaçırabilir. Bu durumda oskültasyon ile ölçümler alınmalıdır. Ölçüm için öncelikle manuel olarak brakial arter nabzının kaybolduğu basıncı tesbit etmek ve sonra oskültasyonda bu noktanın 20 mmHg üzerine kadar manşonu şişirmek yöntemi tercih edilmelidir. Aksi takdirde sistolik KB değerini bilmeden manşonun aşırı fazla şişirilmesi yüksek sistolik KB ölçümlerine yol açabilir. Sistolik ve diyastolik KB'sini belirlemek için faz I ve faz V Korotko sesleri kullanılmalıdır. Manşon 2-3 mmHg/sn hızında indirilmelidir. Daha hızlı indirmelerden kaçınılmalıdır. Kan basıncı ölçümü ilk muayenede hastanın iki koldan da ölçüm yapılmalıdır. Her iki kol arası kan basıncı farkı <10 mmHg ise normal kabul edilebilirken kan basıncı farkının > sistolik 20 mmHg ve diastolik >10 mmHg olduğu durumlarda ise mutlaka ileri araştırma yapılmalıdır. Kan basıncı takipleri yüksek çıkmış olan koldan ölçümlere devam edilerek yapılmalıdır. İlk muayenede risk faktörleri olsun olmasın mutlaka ortostatik hipotansiyon varlığına bakılmalıdır. Yaşlı ve diyabetik hastalarda mutlaka ortostatik hipotansiyon tespiti için hastaları normal kan basıncı ölçümünden sonra ayakta 3 dk bekleterek KB ölçülmelidir. Sistolik  $\geq 20$  mmHg veya diyastolik KB  $\geq 10$  mmHg düşmesi durumunda ortostatik hipotansiyon varlığı kabul edilir. Bu durum özellikle diyabetik hastalarda

artmış mortalite ile ilişkilidir. Aort koartasyonu veya periferik arter hastalığı olan hastalarda kan basıncını uygun manşon kullanılarak alt ekstremitelerden de ölçmek gerekir. Normal kişilerde alt ekstremitede bulunan SKB'ı üst ekstremiteye göre 10-20 mmHg daha yüksek, DKB'si ise daha düşüktür. Hekim ölçtüğü değer hakkında hastasını bilgilendirmeli ve bulunan değerlere göre periyodik ölçümlerin ne kadar zamanda bir yapılacağını belirtmelidir.

Erişkin kol – uyluk çevresi	Manşon boyutları
22 – 26 cm	12 x 22 cm
27 – 34 cm	16 x 30 cm
35 – 44 cm	16 x 36 cm
45 – 52 cm	16 x 42 cm

**Ofis dışı kan basıncı ölçümü:** Ofis KB ölçümleri standart şartlar altında olsa da; beyaz önlük etkisi, kişinin kan basıncındaki gün içi değişkenlikler, ölçüm yaparken rakamın yuvarlanması gibi problemler sebebiyle ofis dışı ölçüm yöntemleri kullanılmalıdır. Ofis dışı kan basıncı ölçüm yöntemi olarak evde ve ambulatuvar KB ölçümleri kullanılmaktadır. Ofis ölçümleri ofis dışı ölçüme göre genelde daha yüksektir. Evde kan basıncı ölçümü (EKBÖ) veya Ambulatuvar kan basıncı ölçümü (AKBÖ) için klinik endikasyonlar:

1. Beyaz önlük hipertansiyonu şüphesi: Asemptomatik organ hasarı ve düşük toplam kardiyovasküler hastalık (KVH) riski olan kişilerde yüksek ofis KB,
2. Maskeli hipertansiyon şüphesi: Ofiste yüksek-normal KB fakat asemptomatik organ hasarı ve yüksek toplam KVH riski olan kişilerde normal ofis KB,
3. Aynı veya farklı ziyaretlerde ofis KB'de ciddi değişkenlik,
4. Otonomik, postural, post-prandial, öğle uykusu ve ilaç kaynaklı hipotansiyon,
5. Gebe kadınlarda yüksek ofis KB veya şüpheli preeklampsi
6. Gerçek ve yalancı dirençli hipertansiyonun tanımlanması. Evde KB ölçümünde kol için uygun manşonlu mekanik veya elektronik tansiyon ölçüm aleti kullanılabilir. Ev ölçümleri en az 5 gün, tercihen 7 gün yapılmalıdır.

Ölçümler sabah ve akşam saatlerinde, en az 5 dakika oturur vaziyette istirahat sonrası ve ölçüm için önerilen standart önlemlere dikkat edilerek yapılmalıdır. Beyaz önlük etkisi veya maskeli hipertansiyon şüphesi varsa ev ölçümleri özellikle istenmelidir. Evde KB ölçüm değerleri ortalaması  $\geq 130/80$  mmHg ise hipertansiyon tanısı düşünülmelidir.

Ambulatuvar kan basıncı ölçümünde özel bir cihazın hasta üzerinde 24 saat süreyle taşınarak günlük aktivite ve uyku sırasında KB kayıtlarının alınması ile yapılır. AKBÖ için spesifik endikasyonlar:

1. Ofis KB ile evde KB arasındaki belirgin farklılık,
2. Nokturnal hipertansiyon şüphesi, uyku apnesi, KBH ve diyabet gibi non-dipper durumun değerlendirilmesi,

3. KB değişkenliğinin değerlendirilmesi.

AKBÖ de bireyin uyanık olduğu saatlerde yapılan ambulatuvar KB ölçüm değerleri ortalaması  $\geq 130/80$  mmHg ise hipertansiyon tanısı düşünülmelidir.

**Non-dipper:** Gece kan basıncı değerlerinin gündüz saatlerine göre  $>10$  düşmesine (gece-gündüz oranı  $<0,9$ ) "dipper" paterni olarak adlandırılır. Bu azalmanın olmadığı, yani "non-dipper" hastalarda prognoz daha kötü olduğu bilinmektedir. Gece-gündüz ortalaması  $>1,0$  ise "non-dipper",  $<1,0$  ve  $>0,9$  ise "hafif dipper",  $<0,9$  ve  $>0,8$  ise "dipper",  $<0,8$  ise "ileri derecede dipping" adı verilmiştir. Gece kan basıncında beklenen düşmenin olmaması, obstrüktif uyku apnesi, obezite, duyarlı bireylerde fazla tuz alımı, ortostatik hipotansiyon, otonomik disfonksiyon, kronik böbrek hastalıkları, diyabetik nöropati ve yaşlılığa bağlı olabilir.

**Pseudohipertansiyon:** Özellikle yaşlı kişilerde KB yanlış olarak yüksek ölçülebilir, bu yükseklik arterlerin sertleşmesi nedeni ile kan basıncı ölçümü sırasında manşon arter üzerine yeterli basınç uygulayamamasından dolayıdır. Pseudohipertansiyon olarak bilinen sıklıkla brakial arterin medial kalsifik skleroz nedeniyle rijiditesinin artmasına bağlıdır. Daha önce yapılan çalışmalarda yaşlı, üremik ve diyabetik hastalarda %40'ında pseudohipertansiyon tespit edilmiştir. Hedef organ hasarı olmayan hipertansif hastalar da pseudohipertansiyondan şüphelenilmelidir. Yanlış HT tanısıyla tedavi sonucunda hipotansiyon gelişeceği için pseudohipertansiyon tespiti önemlidir. Pseudohipertansiyon tespitinde kesin tanı da altın standart direkt KB ölçüm yöntemi olan intraarteriyel KB yöntemidir. Pseudohipertansiyon da indirekt kan basıncının intra-arteriyel kan basıncından yüksek olmasıdır (İndirekt kan basıncı  $>$  intra-arteriyel kan basıncı). Sistolik pseudohipertansiyon indirekt (cuff) kan basıncının, intra-arteriyel kan basıncından 15 mmHg'den daha yüksek, diastolik pseudohipertansiyon, indirekt kan basıncının, intraarteriyel kan basıncından 10 mmHg'den daha yüksek ölçülmesidir. Pseudohipertansiyon tespitinde non-invazif bir test olan Osler manevrası indirekt kan basıncı ölçümünde cuff basıncının sistolik kan basıncının üzerine çıkarıldığında aterosklerotik arterin distalinde radial veya brakial arterde parmak ile nabız alınması pseudohipertansiyon tanısına yardımcı olmaktadır. Ancak bu bulgu gerçek hipertansiyonu olan damarları ileri derecede kalsifiye olmuş kişilerde de pozitif tespit edilebilir.

**Fizik Muayenede:** Asemptomatik seyri nedeniyle görünüşte sağlıklı olan gençlerde bile, her klinik muayenede mutlaka KB ölçülmeli, nabız sayılmalıdır. Ölçüm öncesi hasta oturur durumda en az 5 dakika dinlendirilir. Uygun manşon ile, avuç açık, kol kalp seviyesinde ve bir seferde en az iki ölçüm yapılarak (en az 2 dakika ara ile) ortalaması kaydedilir. İlk muayenede hastanın iki kolundan da ölçüm yapılmalıdır. İki koldan yapılan KB ölçümleri arasında fark olması durumunda, sonraki ölçümler yüksek değer alınan koldan yapılmalıdır. Boy ve kilo ölçülmelidir. Sistemik muayene yapılmalıdır. Sistemik muayene:

Kalp muayenesinde sol apikal vurunun genişlemiş ve artmış olması sol ventrikül hipertrofinin işaretidir. Özellikle yaşlı hastalarda aort odağında kalsifik aort sklerozuna bağlı sistolik ejeksiyon üfürümü, diyastolik hipertansiyonu bulunanların yaklaşık %5'inde aort yetersizliği üfürümü saptanabilir. Mitral odağında sol ventrikül kompliyansının azalmasına bağlı olarak presistolik galo (S4) alınabilir. Hipertansif kalp yetersizliği ile gelen olgularda taşikardi, ventriküler galop, akciğer kaidelerinde krepitan raller tespit edilebilir. Periferik arterler dikkatle muayene edilmeli aort koartasyonu ve periferik arter hastalığı ekarte edilmelidir. Toraks muayenesinde sırtta ekstrakardiak üfürümler ve kollateral arterlerin varlığı aort koartasyonu düşündürmelidir. Karnın üst bölümünde renal arterler üzerinde, para umbilikal sistolik- diyastolik üfürüm varlığı renal arter stenozunu için araştırılmalıdır. Yine karın muayenesinde aort anevrizması, polikistik böbrek gibi durumlar değerlendirilmelidir. Hipertansif hastalarda fundoskopik muayene muhakkak hedef organ hasrını değerlendirmek için muayenenin içinde olmalıdır. Optik fundus vücut damarlarının görülebildiği yegane yerdir. Fundoskopik muayenedeki fundustaki vasküler değişiklikler aterosklerotik ve hipertansif retinopatiyi yansıtır ve hiperatansiyonun şiddeti ve süresi hakkında önemli bilgi verir. Hipertansif retinopati Keith – Wagener – Baker (KWB) sınıflandırmasına göre dört dereceye ayrılır. KWB - 1'de arterlerde tortuozite, lokal arteriyel spazm yahut hipertrofiye bağlı daralmalar görülür. KWB - 2'de normalde sarımtırak - beyaz renkteki retinal arterler tedricen kırmızımtırak - kahverengi bir görünüm (gümüş tel görünümü) alırlar. Arteriovenöz çaprazlaşma bölgelerinde arteriyel baskıya bağlı olarak venlerde çentikleşmeler (Gunn bulgu) görülür. KWB - 3'te hemorajiler ve eksudalar, KWB - 4'te bunlara ek olarak papil ödemi tespit edilir.

## LABORATUVAR BULGULARI - RADYOLOJİ

Yapılacak rutin testler:

1. Tam kan sayım
2. Tam idrar tetkiki: Mikroskopik inceleme, idrarda protein, mikroalbüminüri tetkiki
3. Açlık kan glukozu
4. Kanda sodyum, potasyum ve ürik asit
5. Lipid profili
6. Kreatinin ve tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR)
7. Elektrokardiyografi

Klinik duruma göre: Öykü, fizik muayene ve rutin laboratuvar testleri bulgularına dayanarak istenecek testle

1. Hemoglobin A1c [Açlık kan şekeri >126 mg/dL veya diabetes mellitus (DM) tanısı olan hasta]
2. Kantitatif proteinüri, idrar potasyum ve sodyum düzeyleri oranları

3. Ev ve 24 saat ayaktan KB izlemi
4. ALT/AST
5. Kalsiyum
6. TSH
7. Ekokardiyografi
8. Aritmi varlığında ritim holter izlemi
9. Efor testi
10. Karotis ultrasonografisi (US)
11. Periferik arter/abdomen US
12. Nabız dalga hızı
13. Ayak bileği - kol indeksi
14. Fundoskopi

## Sekonder hipertansiyon taraması kimlere yapılmalıdır?

1. Anamnezde sekonder HT'ü düşündürecek durumlar; ailede böbrek hastalığı öyküsü, ilaç alımı (non-steroid antiinflamatuvarlar, dekonjestanlar, oral kontraseptifler, meyan kökü şurubu, karbenoksolon, kokain, amfetamin, glukokortikoidler, eritropoetin, siklosporin), kas güçsüzlüğü gibi hiperaldosteronizm bulguları, horlama; uyku-apne, terleme epizodları, baş ağrısı, anksiyete, çarpıntı gibi feokromositoma semptomları sorgulanmalı
2. Dirençli HT (birisi diüretik olmak üzere değişik gruplardan 3 antihipertansif ilacın kullanımına rağmen kan basıncı değerleri hedefin üzerinde olması)
3. Otuz yaşından önce hipertansiyon tanısı alan hastalar
4. Kan basıncı düzeyine göre beklenenden daha ağır hedef organ hasarı gelişmiş hastalar
5. ACE inhibitörü veya ARB kullanımı sonrası kreatinin değerlerinde ciddi yükselme (%30 üzerinde) olan hastalar
6. Rutin laboratuvar incelemelerinde hipokalemi tespit edilen hastalar
7. Tedaviyle kontrol altında iken kan basıncı kontrolü bozulan hastalar

Sekonder hipertansiyon düşündüren şartlarda Tablo 2'deki görüntüleme ve laboratuvar yöntemleri kullanılarak tanı konur.

## Hipertansiyon da Hedef Organ Hasarı - Komplikasyonları:

1. Koroner kalp hastalığı
2. Sol ventrikül hipertrofi: Sol ventrikül artmış basınç yüküne karşı (afterload) çalıştığı için, duvar kalınlıkları artar. Hipertrofi ventrikül için zararlıdır.
3. Kalp yetersizliği KY: Kalbin gevşemesi yavaşlar, diyastolde dolan kan ↓, diyastolik KY'ye yol açar.
4. Felç (SVO)
5. Retinopati
6. Kronik böbrek yetersizliği Hipertansif nefropati-Nefroskleroz
7. Periferik arter hastalıkları

**Tablo 2. Sekonder hipertansiyon araştırmasının klinik endikasyonları ve tanı yöntemleri**

Yaygın nedenler	Klinik endikasyonlar			Tanı yöntemleri	
	Klinik öykü	Fizik muayene	Laboratuvar incelemeleri	Birinci basamak test(ler)	Ek/doğrulayıcı test(ler)
Renal parankim hastalığı	İdrar yolu enfeksiyonu veya tıkanıklığı, hematüri, analjezik kötüye kullanımı öyküsü; ailede polikistik böbrek hastalığı öyküsü	Karında kitleler (polikistik böbrek hastalığı durumunda)	İdrarda protein, eritrosit veya lökosit varlığı, GFH düşüşü	Böbrek ultrasonu	Böbrek hastalığına yönelik ayrıntılı inceleme
Renal arter darlığı	Fibromusküler displazi: erken başlayan hipertansiyon (özellikle kadınlarda). Aterosklerotik darlık: ani başlayan, kötüleşen veya tedavisi giderek güçleşen hipertansiyon; akut akciğer ödemi	Karında üfürüm	İki böbrek arasında >1,5 cm uzunluk farkı (böbrek ultrasonu), böbrek işlevlerinde hızla kötüleşme (kendiliğinden veya RAA blokerlerine yanıt olarak)	Renal Dupleks Doppler ultrasonografi	Manyetik rezonans anjiyografi, spiral bilgisayarlı tomografi, intra-arteriyel dijital subtraksiyon anjiyografi
Primer Aldosteronizm	Kas güçsüzlüğü; ailede erken başlayan hipertansiyon ve <40 yaşında serebrovasküler olay öyküsü	Aritmiler (şiddetli hipokalemi durumunda)	Hipokalemi (kendiliğinden veya diüretiğe bağlı); rastlantısal adrenal kütle tespiti	Standartlaşmış koşullarda (hipokalemi düzeltilmiş ve RAA sistemini etkileyen ilaçlar kesilmiş) aldosteron-renin	Doğrulayıcı testler (oral sodyum yükleme, salin infüzyonu, fludrokortizon baskılama veya kaptopril testi); adrenal BT taraması; adrenal venöz kan örneği alma
Feokromositoma	Sürekli hipertansiyona eklenen ani hipertansiyon veya bir kriz; baş ağrısı, terleme, çarpıntı ve solukluk; ailede feokromositoma öyküsü	Deride nörofibromatozis lekeleri (cafe-au-lait lekeleri, nörofibromlar)	Rastlantısal olarak adrenal (veya bazı olgularda adrenal dışı) kütlelerin saptanması	İdrarda fraksiyone metanefrinlerin veya plazma-serbest metanefrinlerin ölçümü	Karın veya pelvisin BT ve MRG'si; 123Iişaretli metaiodobenzil-guanidin taraması; patojenik mutasyonlara yönelik genetik tarama
Cushing sendromu	Hızlı kilo alımı, poliüri, polidipsi, psikolojik bozukluklar	Tipik vücut görünüşü (santral obezite, ay dede yüzü, bufallo hörgücü, kırmızı çizgilenmeler, hirsütizm)	Hiperglisemi	24-saatlik idararda kortizol atılımı	Deksametazon supresyon testleri

Hedef organ hasarının belirlenmesi için Tablo 3'teki testlerin yapılması önerilmektedir.

### AYIRICI TANI

Hipertansiyon tanısı konan hastaların %85-95 esansiyel hipertansiyondur. Ayırıcı tanıda sekonder HT nedenleri göz önünde bulundurulmalıdır.

1. Esansiyel HT %85-95

2. Sekonder HT

a. Renal HT

- Parankimal %3

- Renovasküler %2

b. Endokrin HT

- Primer hiperaldosteronizm %5

- Cushing sendromu %0,1

- Feokromositoma %0,1

- Diğer adrenal formlar %0,2

c. İlaçlar (steroid, NSAİ, sempatomimetik aminler, östrojen-östrojen analogları, siklosporin, kokain, nikotin) %1

d. Diğer (Liddle sendrom, aort koartasyonu vb.) %0,6



**Tablo 3. Hedef organ hasarının belirlenmesi**

Test	Endikasyon
EKG ve Ekokardiyografi	Kardiyak tutulum
Kreatinin - eGFR, spot idrar albümin/kreatinin	Renal fonksiyonlar
Fundoskopi (Evre 2-3)	Retinopati
Karotid USG	Karotid arter tutulumu
Batın USG + RDUS	Abdominal aort tutulumu (anevrizma) Renal boyutlar
ABKI (Ayak bileği/Kol indeksi)	Periferik arter hastalığı
Kognitif değerlendirme Serebral görüntüleme	Geçirilmiş inme Serebro - vasküler tutulum

## TEDAVİ VE PROGNOZ

Hipertansiyon, önemli bir KV risk faktörü olup, sıklıkla diğer kardiyovasküler hastalıklara neden olur veya onlarla birlikte. Bu nedenle, güncel tedavi kılavuzları yüksek kan basıncına sahip olan ya da hipertansif olan hastalarda, tedaviye karar verirken kardiyovasküler risk faktörlerinin de mutlaka değerlendirilmesini önermektedir. Hipertansiyon ile kardiyovasküler mortalite arasındaki ilişki direkt, sürekli ve diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsızdır.

### Çok yüksek risk:

1. Dökümanite edilmiş KVH, (Klinik ya da görüntüleme ile açık olarak saptanması)
2. Klinik KVH akut miyokard infarktüsü, akut koroner sendrom, koroner veya diğer arterlerden revaskülarizasyon geçmişi olması, inme, geçici iskemik atak, aort anevrizması ve periferik arter hastalığı
3. Görüntüleme ile KVH açık olarak saptanması anjiyografi veya ultrason ile ciddi plak (örneğin;  $\geq 50$  darlık) görülmesi. Karotis intima media kalınlığında artmayı kapsamaz
4. Hedef organ hasarı bulunan Diyabet (ör:proteinüri) veya grade 3 HT veya hiperkolesterolemi
5. Ciddi kronik böbrek yetmezliği (KBY) (eGFR  $< 30$  mL/dk/  $1,73$  m<sup>2</sup>)
6. Hesaplanan 10 yıllık SCORE (Grafik 1) riski  $\geq 10$

### Yüksek risk:

1. Tek risk faktörünün belirgin yüksek olması özellikle kolesterol  $> 310$  mg/dL (örneğin; familial hiperkolesterolemi veya Grade 3 HT (KB  $\geq 180/110$ )
2. Diyabeti olan kişilerin çoğunluğu (majör risk faktörü olmayan, Tip 1 DM olan bazı genç kişiler bunun dışındadır. Bu kişiler orta risk grubunda olabilirler)
3. Hipertansif sol ventrikül hipertrofisi
4. Orta derecede KBY (eGFR=30-59 mL/dk/ $1,73$  m<sup>2</sup>)
5. Hesaplanan 10 yıllık SCORE (Grafik 1) riski = Beş-on arasında

### Orta risk:

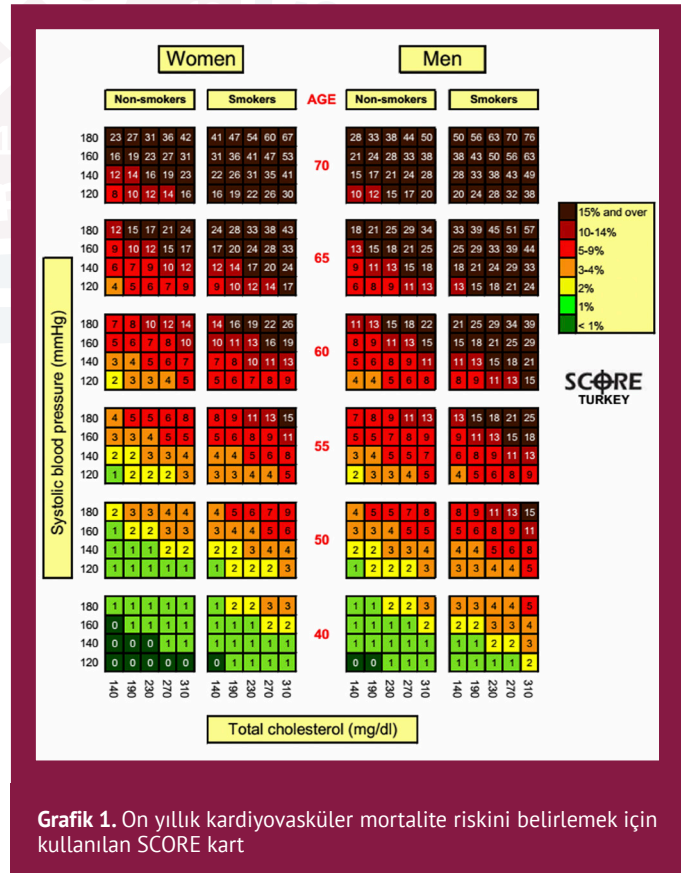
1. Hesaplanan 10 yıllık SCORE (Grafik 1) riski 1 ile %5 arasında olan
  2. Grade 2 HT
  3. Birçok orta yaşlı kişi bu kategoriye girmektedir.
- Düşük risk: Hesaplanan 10 yıllık SCORE (Grafik 1) riski  $< 1$

### Hipertansiyon Tedavisi

Amaç: Kardiyovasküler (KV) - renal, morbidite ve mortalitenin azaltılmasıdır. Birçok hasta özellikle 50 yaşın üzerindeki kişilerde sistolik kan basıncı (SKB) hedefe ulaştığında diyastolik kan basıncı'nda (DKB) hedefe ulaşacağı için primer olarak SKB'na odaklanmalıdır. Hipertansiyon tedavisinde başlıca yaşam biçimi değişikliklerini kapsayan non-farmakolojik ve farmakolojik tedavi yöntemleri birlikte yapılmalıdır. Antihipertansif tedaviye başlama kriterleri sistolik ve diyastolik KB düzeyleri, total KV risk düzeyine ve organ hasarına göre belirlenir. Sigara, dislipidemi, abdominal obezite, diyabet gibi reversibl risk faktörleri belirlenmeli, birlikte olan koşullar da KB yüksekliği tedavi edilirken uygun yöntemlerle tedavi edilmelidir.

Tedavi Eşiği: Hastanın eşlik eden hastalıklarına göre tedavi eşiği ve hedefi değişmektedir (Tablo 4).

Hipertansif hastada Türk hipertansiyon uzlaşi raporuna göre (Tablo 1):



**Grafik 1.** On yıllık kardiyovasküler mortalite riskini belirlemek için kullanılan SCORE kart



1. Artmış KB (SKB =130-139 mmHg ve/veya DKB = 84-89 mmHg) mevcut ise yaşam tarzı değişikliği 6 ay sonra kan basıncı halen 130-139/80 - 89 mmHg olan yüksek riskli hastalarda ilaç tedavisi başlanabilir.

2. Evre 1 HT (SKB =140-159 mmHg ve/veya DKB = 90-99 mmHg)

a. DM, KBY veya KAH varlığında yaşam tarzı değişikliği ile beraber hemen ilaç tedavisi başlanır.

b. Yaşam tarzı değişikliği 3 ay sonra halen kan basıncı kontrol altında değilse ilaç tedavisi başlanır.

c. <150/90 mmHg Monoterapi Anjiyotensin konverting enzim inhibitörü (ACEİ)/anjiyotensin reseptör blokleri (ARB) veya kalsiyum kanal blokleri (KKB) veya diüretikler (Kan basıncı hedefinin ≤130 mmHg olduğu durumlarda doğrudan kombinasyon tedavisine geçilebilir, beta blokerler spesifik bir neden olması durumunda (KKY, KAH, angina pectoris veya gebelik planlayan hastada başlanabilir)

d. Monoterapiye rağmen tansiyon hedefte değilse

3. Evre 2 HT (SKB ≥160 mmHg ve/veya DKB ≥100 mmHg) yaşam tarzı değişikliği ile beraber hemen ilaç tedavisi başlanır.

Avrupa kardiyoloji derneğinin (ESC) hipertansiyon tedavisinde hastanın kan basıncı evresine göre, sahip olduğu risk faktörleri, hastalıklar ve HT'ye bağlı hedef organ hasarının varlığına göre tedavi seçeneği değişir (Tablo 5). Evre 3 HT ve organ hasarı, Evre 1-2 KBH, diyabet veya KVH nedeniyle toplam KVH riskinin yüksek olduğu durumlarda yaşam tarzı değişikliği (YTD) ile birlikte ilaçlarla KB'nin düşürülmesi önerilmektedir. Evre 1 HT olsa bile organ hasarı varlığı, KBH, diyabet veya KVH nedeniyle toplam KVH riskinin yüksek olduğu durumlarda YTD ile birlikte ilaçlarla KB'nin düşürülmesi önerilmektedir. Herhangi bir KVH risk düzeyi 3 ve üstü Evre 2 hipertansiyonu bulunan kişilerde, yaşam tarzı değişiklikleriyle eş zamanlı olarak veya bu değişikliklerden birkaç hafta sonra olmak üzere ilaç tedavisine hemen başlanması önerilir. Düşük ile orta düzeyde riskli 1. derece hipertansif hastalarda ise; KB tekrarlı ziyaretlerde bu aralıktaysa veya ambulatuvar KB kriterlerine göre yüksekse ve yaşam tarzı değişikliklerinin uygulanmasına karşın makul bir periyot içinde bu aralıktayla olmaya devam ederse, antihipertansif ilaç tedavisi düşünülmelidir.

Non-farmakolojik tedavi: Hipertansiyonlu hastalarda yaşam tarzı değişiklikleri tüm kardiyovasküler hastalık riskini azaltmaya yardımcı olur. Bu şekilde kan basıncında küçük (2 mmHg) bir düşme sağlanması inme riskini %15 ve koroner arter hastalığı riskini %6 oranında azaltabilir.

#### Yaşam Tarzı Değişikliği:

1. Tuz kısıtlaması; Tuz alımının günlük 5 g'a kadar kısıtlanması önerilir (diyet de sodyum alımı <1,5 g/gün, potasyum 3,5-5 g/gün olmalıdır).

2. Alkol tüketiminin makul ölçülere indirilmesi; Alkol tüketiminin erkeklerde 14 unit/haftalık (20-30 g/gün) ve kadınlarda 7 unit/haftalık (10-20 g/gün) aşmayacak şekilde ılımlı düzeyde tutulması önerilir.

3. Beslenme değişiklikleri; Sebze, meyve, balık, doymamış yağ asiti (zeytin yağı), düşük yağlı süt ürünleri, tam tahıl tüketimi artırılırken, kırmızı et, doymuş yağ ve kolesterol düzeyini azaltılmalıdır (DASH Diyeti).

4. Kilo verme: Aşırı kilolu ve obezlerde çok faydalıdır. (BMI≤25 kg/m<sup>2</sup>)

5. Düzenli fiziksel egzersiz: Haftada 5-7 gün en az 30 dakikalık orta düzeyde dinamik egzersiz, yapılması önerilir.

6. Sigarayı bırakmak: (vareniklin, bupropion).

7. Stres yönetimi: Davranışların düzenlenmesi ve gevşeme teknikleri hakkında önerilerde bulunulmalıdır.

Farmakolojik tedavi: Tedavinin amacı hipertansiyonlu hastaya bireysel yaklaşarak, yalnız kan basıncının düzeyine bakarak değil hastanın tüm kardiyovasküler risk durumunu göz önünde bulundurarak, kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi en alt düzeye indirecek bir tedavinin planlanmasıdır. İdeal ilaç KB düşürücü etki 24 saat devam etmelidir. Günde tek doz kullanılan ve 24 saat etkinliği olan ilaçlar tercih edilmelidir.

Birinci Basamak İlaçlar: Tiazid diüretikler, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokleri, kalsiyum antagonistleri. Kliniğe göre loop diüretikler, potasyum tutucu diüretikler, aldosterone antagonisti diüretikler, kardiyoselektif beta (β) blokerler, kombine alpha-beta reseptör

**Tablo 4. Hedef kan basıncı ve tedavi eşiği**

Yaş	Ofis SKB mmHg					DKB hedefi mmHg
	HT	+DM	+KBH	+KAH	+İnme/TİA	
18-65	130, tolere ediyorsa <130 ancak <120 değil	130, tolere ediyorsa <130 ancak <120 değil	<140-130 tolere ediyorsa	130, tolere ediyorsa <130 ancak <120 değil	130, tolere ediyorsa <130 ancak <120 değil	<80-70
65-79	<140-130 tolere ediyorsa	<140-130 tolere ediyorsa	<140-130 tolere ediyorsa	<140-130 tolere ediyorsa	<140-130 tolere ediyorsa	<80-70
≥80	<140-130 tolere ediyorsa	<140-130 tolere ediyorsa	<140-130 tolere ediyorsa	<140-130 tolere ediyorsa	<140-130 tolere ediyorsa	<80-70
DKB hedefi mmHg	<80-70	<80-70	<80-70	<80-70	<80-70	

blokerleri, renin inhibitörleri, alpha-1 reseptör blokeri, santral alpha-1 agonist,direkt vasodilatör,intra venöz ilaçlar eklenebilir.

Antihipertansif ilaç seçimi esasları: Antihipertansif tedavinin başlıca yararı direkt olarak KB düşürücü etkisine bağlıdır.

Dört majör antihipertansif ilaç grubu:

1. Tiyazid diüretikler,
2. Kalsiyum kanal blokerleri (KKB),
3. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri (ACEİ),
4. Anjiyotensin Reseptör Blokerleri inhibitörleri (ARB)

Antihipertansif tedavi başlangıcı ve süresince tek ya da kombinasyon şeklinde kullanılabilir.

Antihipertansif ilaç seçimi esasları Spesifik bir ilaç ya da ilaç kombinasyonunun seçimi ya da kaçınılması gereken durumları belirlemek için aşağıdaki özellikler göz önüne alınmalıdır (Tablo 6, Tablo 7).

- a. Daha önce hastanın belirli bir ilaç grubu ile olumlu ya da olumsuz deneyimleri
- b. Hastanın KV risk profili: İlaçların KV risk faktörleri üzerine etkisi
- c. Subklinik organ hasarının varlığı, klinik KV hastalık, böbrek hastalığı ya da diyabet

d. Antihipertansif ilaç kullanımını kısıtlayacak başka hastalıkların bulunması (Tablo 7)

e. Hastada başka nedenlerden dolayı kullanılan ilaçlarla etkileşim. İlaçların yan etkilerine özellikle dikkat edilmelidir.

#### Diğer Tedaviler: Cihaz Temelli Tedaviler

1. Renal denervasyon: Renal arterlerin etrafındaki sempatik sinirlere radiofrekans enerji uygulanır ve bu sinirler işlev dışı bırakılır. Renal arterlerin vazokonstriksiyonu önlenip RAAS sisteminin baskılanması amaçlanır.

2. Karotid baroreseptör modülasyonu (Mobius HD): Karotid sinüse self expandable stent yerleştirilir. Stent glomus karotikumdaki baroreseptörlere sürekli bası yaparak tansiyon yüksekmiş hissi uyandırır ve antisempatik nörohümorale mekanizmaları uyarır. (Normal karotid artere oversize stent).

#### Özel Durumlarda Hipertansiyon Tedavisi:

Yaşlılık: Yaşlılarda daha çok izole sistolik HT görülür. Yapılan randomize klinik çalışmalarda, diüretiklerin izole sistolik HT'ü olan yaşlı hastalarda KVH riskini azalttığı saptandığından, izole sistolik HT olan yaşlılarda tiazid tipi diüretiklerle tedavi tercih edilir. Uzun etkili dihidropidin grubu kalsiyum antagonistlerinin

**Tablo 5. Hipertansiyon tedavisinde hastanın kan basıncı evresine göre, sahip olduğu risk faktörleri, hastalıklar ve HT a bağlı organ hasarının varlığına göre tedavi önerileri (ESC klavuzu)**

Diğer risk faktörleri (RF), Klinik belirti göstermeyen organ hasarı (OH) veya hastalık	Kan Basıncı (mmHg)			
	Yüksek normal SKB 130 – 139 ve/veya DKB 85 – 89	Evre 1 SKB 140 – 159 ve/veya DKB 90 – 99	Evre 2 SKB 160 – 179 ve/veya DKB 100 – 109	Evre 3 SKB > 180 ve/veya DKB >110
Başka RF yok	YTD KB girişimi yok	Düşük Birkaç aylık YTD Daha sonra KB <140/90 mmHg hedefiyle farmakolojik tedavi eklenmesi	Orta Birkaç haftalık YTD Daha sonra KB <140/90 mmHg hedefiyle farmakolojik tedavi eklenmesi	Yüksek risk YTD Hemen KB <140/90 mmHg hedefiyle farmakolojik tedavi eklenmesi
1 – 2 RF	Düşük YTD KB girişimi yok	Orta Birkaç haftalık YTD Daha sonra KB <140/90 mmHg hedefiyle farmakolojik tedavi eklenmesi	Orta - Yüksek Birkaç haftalık YTD Daha sonra KB <140/90 mmHg hedefiyle farmakolojik tedavi eklenmesi	Yüksek risk YTD Hemen KB <140/90 mmHg hedefiyle farmakolojik tedavi eklenmesi
≥3 RF	Düşük - Orta YTD KB girişimi yok	Orta - Yüksek Birkaç haftalık YTD Daha sonra KB <140/90 mmHg hedefiyle farmakolojik tedavi eklenmesi	Yüksek risk YTD Hemen KB <140/90 mmHg hedefiyle farmakolojik tedavi eklenmesi	Yüksek risk YTD Hemen KB <140/90 mmHg hedefiyle farmakolojik tedavi eklenmesi
OH, evre 3 KBH veya DM	Orta - Yüksek YTD KB girişimi yok	Yüksek risk YTD Hemen KB <140/90 mmHg hedefiyle farmakolojik tedavi eklenmesi	Yüksek risk YTD Hemen KB <140/90 mmHg hedefiyle farmakolojik tedavi eklenmesi	Yüksek risk – çok yüksek risk YTD Hemen KB <140/90 mmHg hedefiyle farmakolojik tedavi eklenmesi
Semptomatik KVH, evre ≥4 KBH veya OH/RF'leri olan DM	Çok yüksek risk YTD KB girişimi yok	Çok yüksek risk YTD Hemen KB <140/90 mmHg hedefiyle farmakolojik tedavi eklenmesi	Çok yüksek risk YTD Hemen KB <140/90 mmHg hedefiyle farmakolojik tedavi eklenmesi	Çok yüksek risk YTD Hemen KB <140/90 mmHg hedefiyle farmakolojik tedavi eklenmesi

de yaşlılarda ve izole sistolik HT'de etkili ve güvenilir olduğunu gösterilmiştir. Ortostatik hipotansiyona diyabetiklerde ve yaşlılarda daha sık rastlanır. Ciddi volüm azalması olan hastalarda, diüretik, beta-bloker, alpha bloker ya da nitrat grubu ilaç kullananlarda ortostatik hipotansiyon riski artar. Bu sebeple yaşlı hastalarda ortostatik hipotansiyon açısından değerlendirilmesi gerekir.

Diabetes Mellitus: Diyabetik hastalarda öncelikle ACEİ veya ARB tercih edilmelidir. ACEİ ve ARB grubu ilaçlar diyabetik nefropatinin ilerleyişini yavaşlatmada ve mikroalbuminüriyi azaltmada faydalıdır.

Konjestif Kalp Yetersizliği: Sistolik veya diastolik kalp yetersizliği genel olarak HT ve iskemik kalp hastalığının sonucudur. Yüksek riskli hastalarda sıkı KB ve KVH risk faktörlerinin kontrolü önleyici tedbirlerdir. Asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonu

olan hastalarda ACEİ ve beta-blokerler önerilir. Semptomatik ventriküler disfonksiyonu olan hastalarda ACEİ veya ARB, beta blokerler ve "loop" diüretikleri kullanılabilir. Ciddi sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda, standard kalp yetersizliği tedavisine ek olarak, mortaliteyi azalttığı gösterilmiş olan, aldosteron antagonistleri de eklenebilir.

Koroner Kalp Hastalığı: Hipertansiyon koroner kalp hastalığının en önemli risk faktörlerinden biridir. Hipertansiyonu ve stabil angina pectorisi olan hastalarda ilk seçim genellikle beta-blokerlerdir. Alternatif olarak uzun etkili kalsiyum kanal blokerleridir. Alternatif olarak uzun etkili kalsiyum kanal blokerleri de kullanılabilir. Akut koroner sendromunda HT başlangıçta beta-blokerler ve ACEİ ile tedavi edilmelidir. Post-miyokardial infarktüsü ise ACEİ'leri, beta blokerler ve aldosteron antagonistleri faydalıdır. Lipid düşürücü ajanlar ve aspirin tedaviye eklenmelidir.

**Böbrek Hastalığı:** Kronik böbrek hastalarında ön planda ACEİ veya ARB'leri tercih edilmelidir. Bu ilaçların, hem sağlam nefronlardaki intraglomerüler hipertansiyonu ve hiperfiltrasyonu azaltıcı, hem de proteinüriyi azalmaları sayesinde, antihipertansif etkilerinden bağımsız bir şekilde, böbrek yetersizliğini yavaşlattığı gösterilmiştir. Ciddi böbrek

**Tablo 6. Değişik koşullarda antihipertansif seçimi**

	Tercih Edilen İlaç
<b>Subklinik Organ Hasarı</b>	
Sol ventrikül hipertrofisi	ACEİ, KA, ARB
Asemptomatik ateroskleroz	KA, ACEİ
Mikroalbuminüri	ACEİ, ARB
Böbrek disfonksiyonu	ACEİ, ARB
<b>Klinik Olay</b>	
İnme geçirmesi	KB'yi etkin şekilde düşüren herhangi bir ilaç
Mİ öyküsü	BB, ACEİ, ARB
Angina pectoris	BB, KA
Kalp yetmezliği	Diüretikler, BB, ACEİ, ARB, Mineralokortikoid reseptör antagonisti
Aort anevrizması	BB
Atriyal fibrilasyon (AF)	ARB, ACEİ, BB, dihidropiridin dışı KA veya Mineralokortikoid reseptör antagonisti düşünün
AF, koruma, Tekrarlayan Sürekli Taşiaritmiler	BB, dihidropiridin dışı KA
SDBY/ Proteinüri	ACEİ, ARB
Periferik arter hastalığı	ACEİ, KA
Sol ventrikül disfonksiyonu	ACEİ
Diğer	
İzole sistolik hipertansiyon (yaşlılarda)	Diüretikler, KA
Metabolik sendrom	ACEİ, ARB, KA
Diabetes Mellitus	ACEİ, ARB
Gebelik	KA, metildopa, BB
Siyah ırk	Diüretikler, KA
ACEİ: ACE inhibitörleri, KA: kalsiyum antagonistleri, ARB: angiotensin reseptörantagonistleri, BB: Beta- bloker	

**Tablo 7. Antihipertansif grupların olası ve zorunlu kontrendikasyonları**

	Zorunlu	Olası
Tiyazid diüretikler	Gut	Metabolik sendrom Glukoz intoleransı Gebelik
Beta blokerler	Astma AV blok (2. ya da 3. derece)	Periferik arter hastalığı Metabolik sendrom Atletler ve fiziksel olarak aktif hastalar Konik obstrüktif akciğer hastalığı
Kalsiyum antagonistleri (dihidropiridinler)		Taşiaritmiler Kalp yetersizliği
Kalsiyum antagonistleri (verapamil, diltiazem)	AV blok (2. ya da 3. derece) Kalp yetersizliği	
ACE İnhibitörleri	Angionörotik ödem Hipertansiyon Bilateral renal arter darlığı Gebelik	Çocuk doğurma olasılığı olan kadınlar
ARB	Gebelik Hipertansiyon Bilateral renal arter darlığı	Çocuk doğurma olasılığı olan kadınlar
Diüretikler (Aldosteron antagonistleri)	Böbrek yetersizliği Hipertansiyon	

yetersizliği olan hastalarda (GFR <30 mL/dk) yüksek dozda "loop" diüretikleri gerekli olabilir ve diğer sınıf ilaçlarla kombine edilebilir.

**Serebrovasküler Hastalık:** Hipertansiyon ile birlikte hemorajik veya tıkaçıcı tipte serebrovasküler olay söz konusu olduğunda, KB'nin düşürülmesinden özellikle kaçınılmalıdır. Serebral otoregulasyon eğrisi sağa kaymış olduğundan, KB'nin düşülmesi serebral perfüzyonun azalması iskemisinin artması ile infarkt alanının genişlemesi sonucunu doğurur. Hastanın durumu kontrol altına alınmaya kadar kan basıncını 160/100 mmHg düzeylerinde tutmak uygun olabilir. İnme öyküsü olan hastalarda, tekrar eden inmelerden korunmak için ACEİ ile diüretik kombinasyonunun etkili olduğu gösterilmiştir.

**Periferik Tıkaçıcı Arter Hastalığı:** Periferik arter hastalığı, iskemik kalp hastalığının eşdeğeridir. Beta-blokerler hariç, diğer sınıflardan bir antihipertansif ilaç kullanılabilir. Özellikle dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerilerinin kullanımı önerilmektedir.

**Gebelik:** Hipertansif kadınlar gebe kaldıklarında fetüs ve anne için artmış, riskten dolayı yakından takip edilmelidirler. Metildopa, kalsiyum kanal blokerleri ve beta-blokerler fetüs için güvenli tercihlerdir. ACEİ'leri ve ARB'leri fetal defekt riski nedeniyle gebelik boyunca ve gebe kalma ihtimali olan kadınlarda kullanılmamalıdır. Preeklampsi gebeliğin 20. haftasında sonra görülür. Bazı hastalarda preeklampsi hipertansif acil bir duruma dönüşebilir. Bu durumda hastaneye yatırma, yakın takip, erken doğum, parenteral antihipertansif ve antikonvülfif tedavi gerekebilir.

**Metabolik Sendrom:** Abdominal obezite, glukoz intoleransı, 130/85 mm/Hg'nin üstünde KB, yüksek trigliserid düzeyi, düşük HDL-kolesterol düzeyi bulgularından üç veya daha fazlasının birlikte olması şeklinde tanımlanır. Yaşam tarzı değişikliği ve her komponent için uygun tedavisinin düzenlenmesi gereklidir. Yapılan klinik çalışmaların analizinde ACEİ veya ARB verilen hastalarda diyabet gelişim riskinin azaldığı gözlenmiştir.

**Zencilerde Hipertansiyon Tedavisi:** Zencilerde HT prevalansı ve kardiyovasküler komplikasyonlar beyaz ırka nispetle çok daha fazladır. Zencilerin antihipertansif ilaçlara cevabı da farklıdır. ACEİ'ler ve ARB'ler zencilerde daha az etkilidirler. Bu nedenle zenci hipertansiyonlularda başlangıç tedavisi olarak tiazid tipi bir diüretik tercih edilmelidir, gerekirse bu diüretik diğer sınıftan antihipertansif ajanlarla kombine edilebilir.

#### Hipertansiyonda Tedavi Yaklaşımı Özet:

1. Artmış KB (SKB = 130-139 ve/veya DKB = 84-89 mmHg) ® YTD 6 ay sonra kan basıncı halen 130-139/80-89 mmHg olan yüksek riskli hastalarda ilaç tedavisi başlanabilir
2. Evre 1 HT (SKB = 140-159 ve/veya DKB = 90-99 mmHg)

a. DM, KBY veya KAH varlığında YTD ile birlikte ilaç tedavisine başlanır

b. YTD 3 ay sonra kan basıncı halen kontrol altında değilse ilaç tedavisi başlanır

c. <150/90 mmHg (Kan basıncı hedefinin  $\leq$ 130 mmHg olduğu durumlarda doğrudan kombinasyon tedavisi başlanabilir) Monoterapi ACEİ/ARB veya KKB veya diüretikler kullanılır (Betablokerler KKY, KAH, angina pectoris veya gebelik planlayan hasta gibi spesifik bir neden olması durumunda başlanabilir).

d.  $\geq$ 150/90 mmHg Kombinasyon tedavisine geçilir (Ever 2 HT deki gibi)

3. Evre 2 HT (SKB  $\geq$ 160 veya DKB  $\geq$ 100 mmHg)

#### a. YTD ile birlikte ilaç tedavisine başlanır

b. Kombinasyon tedavisi başlanır: ACEİ/ARB + KKB veya ACEİ/ARB + diüretik ® Kan basıncı hedefte değilse ACEİ/ARB + KKB + Diüretik ® Kan basıncı hedefte değilse ACEİ/ARB + KKB + Diüretik + Spironolakton

Dirençli Hipertansiyon: Uygun yaşam tarzı değişikliklerin yanı sıra optimal dozda (biri diüretik olmak üzere) üçlü antihipertansif ajan kullanımına rağmen kan basıncının hedef değerlerin altına düşürülememesi dirençli HT olarak adlandırılmaktadır. Kan basıncı kontrolü için dört veya daha fazla ajan kullanımı da dirençli HT olarak kabul edilmektedir. Görülme sıklığının tüm hipertansif nüfusta %5-30 arasında olduğu bildirilmektedir.

#### Dirençli Hipertansiyon Nedenleri:

Yalancı dirençli hipertansiyon

1. Uygunsuz kan basıncı ölçümü
2. Beyaz önlük HT
3. Tedavi rejimi uyumsuzluğu

Dirençli HT gelişimine neden olan yaşam stili faktörleri

1. Obezite
2. Fiziksel inaktivite
3. Artmış alkol tüketimi
4. Yüksek tuz tüketimi

İlaçlar

1. Non-steroid antiinflatuvar ilaç
2. Sempatomimetikler
3. Oral kontraseptifler

#### Sekonder Hipertansiyon Nedenleri

Dirençli hipertansiyon tanısı alan hastalarda ilk aşama, altta yatan tedavi edilebilir bir sekonder neden yoksa yaşam tarzı değişikliklerine ek olarak kan basıncını olumsuz etkileyebilecek ilaç kullanımının kesilmesi ya da değiştirilmesi olmalıdır. Takiben diüretik dozunun artırılması önerilmektedir.



Hipertansif Aciller: Akut hedef organ hasarı ile birlikte kan basıncının yüksek bulunduğu durumlar hipertansif aciller olarak adlandırılmaktadır. Hipertansif aciller bilinen hipertansiyonu olan hastalarda gelişebileceği gibi, daha önce normotansif olan hastalarda da gelişebilir. Kan basıncı sistolik  $\geq 180$  mm/Hg ve/veya diastolik  $\geq 120$  mm/Hg üzerinde bulunsa da tanı için bir kan basıncı sınırı yoktur. Daha önce normotansif olan hastanın kan basıncında oluşan ani yükseklik ile birlikte hedef organ hasarı saptanması da hipertansif aciller kapsamında değerlendirilmelidir. Malign HT da bu kapsamda değerlendirilmelidir. Malign HT ciddi yüksek kan basıncı ve iskemik organ hasarı ile seyreden hipertansif bir kriz durumudur. Malign hipertansiyonda arteriyol ve küçük arter duvarındaki hücrelerde nekroz meydana gelir. Damar duvar geçirgenliği artar ve damar duvarında fibrin birikimi olur. Böbrek glomerül afferent arteriyollerinde fibrinoid nekroz gelişimi sonucu idrarda proteinüri, hematüri, eritrosit silendireleri görülebilir. Zamanla hipertansif nefroskleroz, arteriyoskleroz ve glomerüllerde atrofi gelişir. Damar duvarlarında konsantrik intima kalınlaşması meydana gelir. Damar içi koagülasyon gözlenebilir. Retinal arterlerde vazodilatasyon, retinal eksüda/hemoraji ve papilödem görülmür. Ölüm nedeni çoğunlukla akut renal yetmezlik, hemorajik inme ve konjestif kalp yetersizliğidir. Hipertansif aciller:

1. Yüksek kan basıncı eşliğinde grade 3-4 retinopati,
2. Serebrovasküler: Hipertansif ensefalopati, beyin infarktı, intraserebral hemoraji, subaraknoid hemoraji
3. Renal: Akut glomerulonefrit, kollojen doku hastalıklarında renal kriz, mikroanjyopatik hemolitik anemi
4. Kardiyak: Akut Aort diseksiyonu, akut sol kalp yetersizliği, akut miyokard infarktüsü, koroner bypass cerrahisi sonrası
5. Adrenerjik kriz: Feokromositoma, klonidin kesilme sendromu, amfetamin aşırı alımı, kokain kullanımı
6. Eklampsi
7. Ciddi yanıklarla birlikte hipertansiyon

Kan basıncı  $\geq 180/120$  mmHg olmasına rağmen akut hedef organ hasarı yoksa bu durum ciddi asemptomatik hipertansiyon ya da hipertansif ivedi durum olarak adlandırılmaktadır.

Hipertansif ivedi durumlar:

1. Hızlanmış ve habis HT
2. Postoperatif HT
3. Acil ameliyata girecek KB kontrolsüz hastalar
4. Renal transplantasyon yapılacak hastalarda ciddi HT
5. İskemik kalp hastalığı ile birlikte olan HT

### Hipertansif Acil Yönetimi:

Hipertansif aciller mutlaka yoğun bakım şartlarında takip edilmeli ve kan basıncı monitorizasyonu yapılmalıdır. Tedavide

intravenöz (iv) ajanlar tercih edilmelidir. Oral ajanların iv verilen ajanlara göre kan basıncı üzerine olan etkisi daha yavaştır. Hastada seçilecek tedavi ve hedef KB, saptanan hipertansif aciline bağlı olarak değişebilmektedir. Kan basıncının çok hızlı düşürülmesi renal, serebral ve koroner iskemiye yol açarak organ hasarını artırabilir. Akut nörolojik semptom ve bulgularla başvuran ciddi hipertansif olgularda ise seçilecek hedef kan basıncı nörolojik tabloya göre değişmektedir. Örneğin iskemik inmelere hasta reperfüzyon tedavisine adaysa kan basıncı  $\geq 185/110$  mm/Hg olduğunda antihipertansif tedavi başlanması önerilmekte iken konvansiyonel tedavi ile izlenecek hastalar için bu rakam  $\geq 220/120$  mm/Hg'dir. Fakat akut aort diseksiyonu ve akciğer ödeminde KB da daha hızlı ve yüksek bir düşüş sağlanmalıdır. Aort diseksiyonunda sistolik kan basıncının hızla 100-120 mm/Hg altına indirilmesi önerilmektedir.

### Hipertansif Acillerde Kullanılabilecek Antihipertansif Ajanlar:

#### 1. Nitratlar

Nitroprussid: Nitroprussid nitrik oksit sağlayıcısı olarak arter ve venlerde siklik GMP aracılı vazodilatasyona neden olarak kan basıncı düşürücü etki gösterir. Etkisi iv verilmeye başlandıktan dakikalar sonra başlar, infüzyon durdurulduktan sonra 10 dakika içinde sona erer. Hızlı ve dramatik bir kan basıncı düşüşüne yol açar. Bu nedenle hasta uygulama sırasında monitörize edilmelidir. Önerilen başlangıç dozu 0,25-0,5 mcg/kg/dk'dır. Maksimum doz 8-10 mcg/kg/dk olmalıdır. Metabolitleri olan siyanid ve tiyosiyanat toksik olup, toksisiteden kaçınmak amacıyla etkin olan en düşük dozda 24-48 saattir aşmayacak şekilde kullanılmalıdır. Gebelerde ve eklampside kullanımı uygun değildir. Koroner kalp akımını azalttığından akut koroner sendromlarda, intrakraniyal basıncı artırabileceğinden serebrovasküler olaylarda ve artmış siyanad toksisitesi gelişim riski nedeniyle renal ve hepatik yetersizliklerde kullanımından kaçınılmalıdır. Hızlı ve etkin kan basıncı düşürmenin gerekli olduğu aort diseksiyonu gibi durumlarda elimizde nikardipin ve fenoldopam yoksa kalp hızı beta bloker ile kontrol altına alındıktan sonra kullanılabilir.

Nitrogliserin: Nitroprussid ile aynı mekanizma üzerinden etkisini gösterir ancak nitroprusside kıyasla arteriollerden çok venüllerde dilatasyon yapar. Hipertansif krizlerde kullanılan diğer ajanlardan daha az etkindir. Etkisi 2-5 dk içinde başlar. İntravenöz olarak 5 mcg/dk dozunda başlanır. 100 mcg/güne kadar çıkılabilir. Baş ağrısı ve refleks taşikardiye neden olabilir. Akut pulmoner ödem, koroner iskemi ve bypass cerrahisi sonrası görülen hipertansiyonda kullanımı uygundur.

#### 2. Kalsiyum Kanal Blokerleri

Nikardipin: Dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokeridir. İntravenöz infüzyon şeklinde verilebilir. Etkisi 10 dakikada



başlar. 5 mg/saat dozunda başlanır. Her 15 dakikada bir 2,5 mg/saat dozunda artırılarak 15 mg/saat dozuna çıkılabilir. Akut kalp yetmezliğinde kullanılmamalıdır. Aort disseksiyonu ve gebelik dahil pek çok hipertansif acilde kullanılabilir.

**Clevidipin:** Dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokeridir. Oldukça hızlı etkili ve kısa yarı ömürlüdür. 1-2 mg/saat dozunda başlanır. Doz 21 mg/saat'e çıkılabilse de sıklıkla 4-6 mg/saat dozları yeterli olmaktadır. Kalbin dolum basıncını etkilemeksizin kan basıncını düşürür. Aortik stenozda hipotansiyona yol açabileceğinden ve lipid bir emülsiyon içinde verildiğinden dolayı da lipid metabolizma hastalıklarında, yumurta ve soya alerjisi olanlarda kullanımı önerilmemektedir. Postopertif hipertansiyon dahil hipertansif acillerde kullanımı uygundur.

### 3. Adrenerjik Blokerler

**Labetalol:** Kombine alfa + beta blokerdir. Etkisi hızla 5 dakika içinde başlar. Bolus enjeksiyon ya da infüzyon şeklinde verilebilir. Bolus olarak 10-20 mg iv yapılmasını takiben total doz 300 mg'ı aşmayacak şekilde her 10 dakikada bir 20-80 mg doz tekrarı yapılabilir. Ya da 0,5-2 mg/ dk hızında devamlı infüzyon şeklinde verilebilir. Astım, KOAH, akut dekompanse kalp yetmez- liği, bradikardi ve 1° derece kalp bloğu olanlarda ve hiperadrenerjik durumlarda alfa blokaj baş- lanmadan kullanılmamalıdır. Aktif koroner hastalığı olanlarda kalp hızını artırmaması önemli avantajlarındandır. Miyokard iskemisi, aort disseksiyonu, hipertansif ensefelopati, postoperatif hipertansiyon ve gebelikte kullanılabilir.

**Esmolol:** Kardiyoselektif bir beta blokerdir. Etkisi 2-10 dakika içinde başlayıp hızlı sonlandığından hızlı titrasyona izin verir. Yükleme dozu olarak 250-500 mcg/kg verilip daha sonra saatlik

infüzyon 25-50 mcg/kg/dk olacak şekilde başlanır. 300 mcg/kg/dk'ya dek çıkılabilir. Akut dekompanse kalp yetmezliğinde kullanılmamalıdır. Aort disseksiyonu ve perioperatif hipertansiyon tedavisinde uygundur.

**Metoprolol:** Kardiyoselektif bir beta blokerdir. 1,25-5 mg iv başlanıp 3-6 saatte bir 2,5-15 mg dozunda verilebilir. Akut dekompanse kalp yetmezliğinde kullanımından kaçınılmalıdır. Aort disseksiyonu, miyokard iskemisi, perioperatif hipertansiyonda kullanılabilir.

**Fentolamin:** Non-spesifik alfa adrenerjik blokerdir. Her 10-15 dakikada bir 5-15 mg iv bolus şeklinde kullanılır. Feokromositoma krizi, kokain alımı ile indüklenen hipertansiyon gibi artmış katekolamin aktivitesi bulunan durumlarda kullanılmalıdır.

**4. Hidralazin:** Arterlerde vazodilatasyona yol açmaktayken venöz sirkülasyon üzerine etkisi yoktur. Hipotansif etkisi ön görülemez olup spesifik olarak eklampsi ve preeklampsi durumlarında kullanımı önerilmektedir.

**5. Enalaprilat:** Bir ACE inhibitörü olan enalaprilat yüksek plazma renin aktiviteli hipovolemik has- talarda tercih edilmelidir.

### KAYNAKLAR

1. Büyüköztürk K, Koylan N. Hipertansiyon: Büyüköztürk K. İç Hastalıkları. İstanbul Nobel 2007:1865-1890.
2. Kotchen TA. Hipertansif vasküler hastalık: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e. McGraw - Hill. Volume 1:1549-1562.
3. Aydoğdu S., Güler K., Bayram F, ve ark. Türk Hipertansiyon Uzlaş Raporu 2019. Turk Kardiyol Dern Ars 2019;47:535-546.
4. Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği, Hipertansiyon tanı ve tedavi klavuzu 2019

# METABOLİK SENDROM

Prof. Dr. Hayriye Esra Ataoğlu, Uzm. Dr. Seher İrem Şahin

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

## GİRİŞ VE TANIM

Hem tip 2 diabetes mellitus (DM) hem de kardiyovasküler hastalığa (KVH) sebep olan abdominal obezite, hiperglisemi, dislipidemi ve hipertansiyon birlikteliği metabolik sendrom (MS) olarak adlandırılır. Obezite özellikle abdominal obezite insülin direnci ile ilişkilidir. İnsülin direnci hiperinsülinemi ve hiperglisemi ile ilişkili olup tip 2 DM'ye yol açar. İnsülin direnci ve adiposit sitokinler vasküler endotelial disfonksiyona yol açar. Hiperinsülinemi, anormal lipid profili, hipertansiyon ve vasküler inflamasyon atherosklerotik KVH gelişmesine sebep olur. KVH ve tip 2 DM tanısı olan olguların yakın takip ve tedavisi yapılmaktadır. Fakat tip 2 DM olmayan veya erken ve subklinik atherosklerozlu olgular bu takip ve tedaviden yoksundur. Düzenli takip görmeyen yüksek riskli grupları bulmak için MS tanı kriterleri kullanılabilir. Obezite, dislipidemi, hiperglisemi, hipertansiyon dördünlü birlikteliği 1960'larda dikkat çekmiştir. İlk olarak 1988'de Dr. Reaven tam olarak bilinmeyen ifade eden "Sendrom-X" adını verdi. Sonraki yıllarda bilgiler artınca; Reaven sendromu, MS, Polimetabolik sendrom, insülin direnci sendromu, Mahşerin dört atlısı ve Ölümcül dördünlü, ... gibi isimler verildi.

### MS tanı kriterleri:

MS için pek çok farklı tanımlama ortaya konmuştur (Tablo 1). Bu kriterler arasında hangi MS tanımlamasının KVH ve diyabet riskini öngördüğünü gösteren birçok çalışma yapılmıştır. Kullanım kolaylığı açısından Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli III (NCEP ATP3) 2005 ve International Diabetes Federation (IDF) 2009 en yaygın kullanılan MS kriterleridir. Abdominal obezite tanı için bir ön koşul değildir; listelenen beş kriterden herhangi üçü veya daha fazlasının varlığı MS tanısı koydurur. Kısacası MS için:

- Artmış bel çevresi: Popülasyona ve ülkeye özgü tanımlamalar (Bel çevresi erkeklerde >94 cm, kadınlarda >80 cm),
- Trigliserid yüksekliği veya trigliserid yüksekliği için ilaç tedavisi alıyor olmak:  $\geq 150$  mg/dL (1,7 mmol/L),
- Düşük yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) düzeyi veya HDL düşüklüğü için ilaç tedavisi alıyor olmak: Erkeklerde <40 mg/dL (1 mmol/L) Kadınlarda <50 mg/dL (1,3 mmol/L),
- Yüksek kan basıncı veya anti-hipertansif ilaç tedavisi alıyor olmak:  $\geq$  Sistolik 130 ve/veya diyastolik  $\geq 85$  mmHg,

- Yüksek açlık glikozu veya anti-diyabetik ilaç tedavisi alıyor olmak:  $\geq 100$  mg/dL.

Abdominal obezite, hipertrigliseridemi, düşük HDL kolesterol değeri, hiperglisemi ve hipertansiyon kriterlerden herhangi 3 veya daha fazlası MS olarak kabul edilir.

**Epidemiyoloji:** MS dünyada giderek daha fazla insanı etkileyen önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Bu büyümede; çevresel (hareketsiz yaşam tarzı beslenme alışkanlıkları) ve kalımsal faktörler etkilidir. Sağlıklı popülasyonda %25, bozulmuş glukoz toleransında (BGT) %60 ve tip 2 DM'si olanlarda %60-75 oranında MS görülür. MS tip 2 DM riskini 5 kat, KVH riskini 3 kat artırır. MS prevalansı erişkinlerde ortalama %22 olarak bildirilmektedir. Prevalans yaş ile artmakta, 20-29 yaş grubunda %6,7, 60-69 yaş grubunda ise %43,5 oranında görülmektedir. TEKHARF çalışmasına göre, 2000 yılı itibarıyla Türkiye genelinde 30 yaş ve üzerindeki 9,2 milyon kişide MS mevcuttur ve KVH geliştiren bireylerin %53'ü aynı zamanda MS hastasıdır. Ülkemizde MS görülme sıklığı, erkeklerde %28, kadınlarda ise %40 gibi oldukça yüksek değerlerdedir. Türkiye MS sıklığı METSAR verileri: Toplumumuzda (30-70 yaş aralığında) her iki kişiden birinde MS var. MS erişkinlerde oranı 2005-2013 arasında %46'lık bir artışla %51,2 olmuştur. Yaşla MS sıklığı artmaktadır. Kadınlarda erkeklere oranla daha yüksek olarak bulunmuştur.

## ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

MS'nin tüm bileşenlerinin etiyopatogenezini açıklayabilecek tek bir genetik, enfeksiyöz ya da çevresel faktör henüz tanımlanamamıştır (Şekil 1). Poligenik yatkınlık söz konusu olsa da modern kent hayatının getirdiği sedanter yaşam ve yüksek kalorili beslenme sendromunun seyrini alevlendirmektedir. MS ve her bir komponentinin patogenezi karmaşık ve tam olarak anlaşılmamışsa da MS'nin sebebi olabilecek faktörler arasında en önemlisi abdominal obezite ve insülin direnci olarak görülmektedir. Sonuç olarak MS, insülin direnci zemininde gelişen heterojen bir hastalıktır. Abdominal obezite insülin direnci dahil tüm MS komponentleri ile ilişkilidir.

**MS risk faktörleri:** MS'nin görülme sıklığı kilo artışı ile doğru orantılı olarak artar. Örneğin; büyük bir çalışmada, normal vücut ağırlığı olan bireylerle karşılaştırıldığında obez olgularda MS sıklığının neredeyse beş kat fazla olduğu gösterilmiştir. Vücut ağırlığı dışında MS risk faktörleri arasında ileri yaş, genetik

faktörler, menopozal dönem, sigara kullanımı, düşük gelir düzeyine sahip olmak, yüksek karbonhidratlı diyet ve fiziksel inaktivite sayılabilir.

### Metabolik Sendrom Bileşenleri

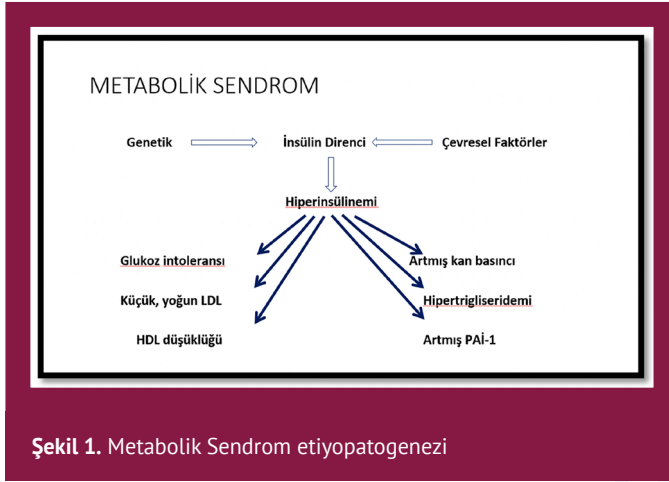
**1) İnsülin direnci:** MS'nin patofizyolojisini kabul gören hipotez insülin etkisinde tam olarak anlaşılmayan bir defekte bağlı olarak gelişen insülin direncidir. Endojen veya ekzojen insüline karşı biyolojik yanıtızsızlık mevcuttur ve normoglisemiye sağlayabilmek için hiperinsülinemiyle karşılaşmaya çalışılır. İnsülin direncine; genetik faktörler, fetal malnütrasyon, fiziksel

inaktivite, obezite ve ileri yaş insülin direncine neden olur. İnsülin direncinin en belirgin sebebi abdominal obezitedir. Visseral yerleşimli yağlanma esas etkindir. Abdominal obezite, inaktivite, karbonhidrat ağırlıklı diyet, hormonal faktörler ve yaşlılık ile dokularda insüline karşı bir direnç oluşur. İnsülin direnci hiperinsülinemiyle birlikte, fakat her zaman hiperglisemiyle birlikte seyretmez. İnsülin direnci postprandiyal hiperinsülinemi, takiben açlık hiperinsülinemisi ve sonunda hiperglisemi ile kendini gösterir. Hiperinsülinemi tespiti için kullanılan altın standart test öglisemik insülin klemp tekniğidir genelde çalışmalarda kullanılır. Klinik pratikte hiperinsülinemiyi

**Tablo 1. Farklı sağlık otoriteleri tarafından tanımlanan metabolik sendrom tanı kriterleri**

Parametreler	NCEP ATP3 2005	IDF 2009	EGIR 1999	WHO 1999	AACE 2003	TEMD 2005
Zorunlu			İnsülin direnci veya açlık hiperinsülinemisi	İnsülin direnci (insülin clamp); Açlık glikozu $\geq 110$ mg/dL; 2. saat kan şekeri $\geq 140$ mg/dL	İnsülin direnci riski yüksek birey veya VKİ $\geq 25$ kg/m <sup>2</sup> veya bel çevresi $\geq 102$ cm (erkek) veya $\geq 88$ cm (kadın)	DM veya bozulmuş glikoz toleransı veya insülin direnci (HOMA $> 2,7$ )
Anormal parametre	$\geq 3$	$\geq 3$	Zorunlu ve $\geq 2$	Zorunlu ve $\geq 2$	Zorunlu ve $\geq 2$	Zorunlu 1 ve $\geq 2$
Glikoz	Açlık glikozu $\geq 100$ mg/dL veya DM için tedavi kullanması	Açlık glikozu $\geq 100$ mg/dL veya DM teşhisi	Açlık glikozu 110-125 mg/dL		Açlık glikozu $\geq 110$ mg/dL; 2. saat kan şekeri $\geq 140$ mg/dL	
HDL kolesterol	Erkek $< 40$ mg/dL Kadın $< 50$ mg/dL veya düşük HDL kolesterol için tedavi kullanması	Erkek $< 40$ mg/dL Kadın $< 50$ mg/dL veya düşük HDL kolesterol için tedavi kullanması	$< 40$ mg/dL	Erkek $< 35$ mg/dL Kadın $< 40$ mg/dL	Erkek $< 40$ mg/dL Kadın $< 50$ mg/dL	Erkek $< 40$ mg/dL Kadın $< 50$ mg/dL veya düşük HDL kolesterol için tedavi kullanması
Trigliserid	$\geq 150$ mg/dL veya yüksek trigliserid için tedavi kullanması	$\geq 150$ mg/dL veya yüksek trigliserid için tedavi kullanması	$\geq 180$ mg/dL veya yüksek trigliserid için tedavi kullanması	$\geq 150$ mg/dL	$\geq 150$ mg/dL	$\geq 150$ mg/dL veya yüksek trigliserid için tedavi kullanması
Obezite	Bel çevresi $\geq 102$ cm (erkek) veya $\geq 88$ cm (kadın) (bel çevresi erkeklerde $> 94$ cm, kadınlarda $> 80$ cm (popülasyona özgü)	Bel çevresi $\geq 94$ cm (erkek) veya $\geq 80$ cm (kadın)	Bel çevresi $\geq 94$ cm (erkek) veya $\geq 80$ cm (kadın)	Bel/Kalça $> 0,9$ (erkek) veya $> 0,85$ (kadın) veya VKİ $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup>		VKİ $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> veya bel çevresi erkeklerde $> 94$ cm, kadınlarda $> 80$ cm
Hipertansiyon	$\geq 130/85$ mmHg veya hipertansiyon için tedavi kullanması	$\geq 130/85$ mmHg veya hipertansiyon için tedavi kullanması	$\geq 140/90$ mmHg veya hipertansiyon için tedavi kullanması	$\geq 140/90$ mmHg	$\geq 130/85$ mmHg	$\geq 130/85$ mmHg veya hipertansiyon için tedavi kullanması
Diğer				Mikroalbüminüri: Albümin atılımı $\geq 20$ µg/dk		

NCEP: National Cholesterol Education Program, IDF: International Diabetes Federation, EGIR: Group for the Study of Insulin Resistance, WHO: Dünya Sağlık Örgütü, AACE: American Association of Clinical Endocrinologists, TEMD: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma derneği, HDL: high-density lipoprotein, KVH: Kardiyovasküler hastalık, VKİ: Vücut kitle indeksi



hesaplamak için en sık kullanılan yöntem HOMA (*Homeostasis Model Assesment*) formülüdür. Normal bireylerde HOMA değeri 2,7'den düşük olarak bildirilmektedir, 2,7'nin üzeri ise değişik derecelerde insülin direncini yansıtır [HOMA: açlık insülini ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) x açlık plazma glukozu ( $\text{mg}/\text{dL}$ )/405].

**2) Artmış bel çevresi:** Visseral adipoz dokuda artışta adipoz dokudan kaynaklanan serbest yağ asitleri (SYA) karaciğere yönelir. SYA artmış adipoz doku kütlelerinden bolca salınır. Karaciğerde SYA artmış glikoz, trigliserid ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) üretimine neden olurlar. Kasta SYA'ları insülin aracılı glikoz alımını inhibe ederek insüline duyarlılığı azaltırlar.

**3) Dislipidemi:** MS'de insülin direnci sonucu; TG yüksekliği + HDL-K düşüklüğü + LDL yüksekliği "Aterojenik lipoprotein fenotipi" ya da "Aterojenik dislipidemi" denen lipid profili ortaya çıkmaktadır. İnsülin direncinde adipoz dokudan fazla SYA salınımı olmakta, bu da glukoz oksidasyonunu ve transportunu engellemekte, karaciğerden LDL üretimini artırarak bunun sonucunda hipertrigliseridemi ve apolipoprotein B seviyelerinin artmasına, HDL seviyelerinin ise azalmasına yol açar.

**4) Hipertansiyon: İnsülin direnci** sonucu gelişen santral sempatik sinir sistemi aktivitesinde artışla, kalp hızı, kalp atım hacmi artar. İnsülinin santral sempatik aktiviteyi artırması, böbrekten su ve tuz tutulumunu uyarmasıyla beklenen hipertansif etkisi, normal fizyolojik koşullar altında oluşturduğu periferik vazodilatasyona bağlı hipotansif etkisiyle dengelenmiştir. İnsülin direnci varlığında, insülinin vazodilatör etkisi kaybolur ancak böbrek üzerindeki sodyum tutucu etkisi kalır. Artan kalori alımı ile birlikte tuz alımının da artması hipertansiyona katkıda bulunur.

**5) Hiperglisemi:** İnsülin direnci; pankreastan dokulara glukoz absorpsiyonunu sağlayan insülin hormonuna karşı hücrelerin (karaciğer, iskelet kası, adipoz doku) duyarlılığının azalması sonucunda glukozun hücre içine giremeyip daha fazla oranda kanda mevcudiyeti, insülin sekresyonunun artmasına (hiperinsülinemi) yol açar. Artan insülin miktarı pankreasta beta hücrelerine zarar vermektedir. Belli bir zaman sonra pankreas

insülin üretimi azalır veya üretilmemeye başlar ve sonuç olarak hiperglisemi gelişmeye başlar. Hiperglisemi, insülin direncinin ileri evresidir. Bozulmuş açlık glukozu (BAG) ve BGT olan kişilerde diyabet gelişme riski artmıştır ve bu hastalar "prediyabet" olarak tanımlanmaktadır. Sonuç olarak sırasıyla tablo normoglisemik hiperinsülinemi, prediyabet ve tip 2 DM gelişir.

**6) Endotel disfonksiyonu:** Endotel işlevsel damar alanıdır. Endotelin zedelenmesi makroanjyopatik ve mikroanjyopatik hastalıkları başlatır. Vasküler endotel, normal koşullarda birbirini dengeleyen vazodilatatör (NO) ve vazokonstriktörler (Endotelin, anjiyotensin II) salınan aktif endokrin bir organdır. Vasküler endotelin bu iki fonksiyonu arasındaki dengenin kaybı endotel disfonksiyonu olarak tanımlanır. Postprandiyal fazda yükselen glukoz ve trigliserid düzeyleri oksidatif stresi artırır, intrasellüler ve serum antioksidan düzeylerini azalır böylece endotelial disfonksiyon gelişir. MS'nin klinik belirtileri ortaya çıkmadan önceki dönemlerde endotel disfonksiyon geliştiği gösterilmiştir.

**7) Non-alkolik yağlı karaciğer:** İnsülin direnci → karaciğerde basit yağ birikiminden (hepatosteatoz), transaminaz yüksekliği (steatohepatit), hatta siroza kadar uzayan bir seyir izler. Obezlerin %75'inde hepatosteatoz, %20'sinde steatohepatit, %2'sinde siroz gözlenir.

**8) Hiperkoagülabilité:** İnsülin direnci, plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) artırarak, koagulan sistem bileşenleri olan faktör-7, faktör-8 ve von-Willebrand faktörlerini, fibrinojeni yükselterek, nitrik oksit endotel etkilerini baskılayarak hiperkoagülabilitéyi artırır. Makrovasküler hastalık riskini artırır.

**9) Polikistik over sendromu (PCOS):** %40 PCOS olgusunda BGT veya aşikar DM görülür. PCOS insülin direnci sonucu gelişir. PCOS'li hastalarda erken yaşlarda KVH görülme riski artmıştır. Kadın kısırlılığının %35 nedenidir. İnsülin direnci ile ortaya çıkan kronik anovülasyon ve hiperandrojenizmle karakterizedir (kısırlık, kıllanma).

**10) Proinflamatuvar sitokinler:** İnterlökin (İL) 1, İL-6, İL-18, rezistin, tümör nekrozis faktör (TNF)  $\alpha$  ve C-reaktif protein (CRP) artmış adiposit doku kütlelerinden kaynaklanır. Adipoz dokudan kaynaklanan makrofajlar lokal ve sistemik dolaşımdaki proinflamatuvar sitokinler ana kaynağı olabilirler. Subklinik inflamasyon KVH (Ateroskleroz): Kanda CRP, TNF  $\alpha$ , İL 6, 10, 12 artar. MS bileşenleriyle ilişkili, bu maddelerin artışı kardiyovasküler riski gösterir. Kronik subklinik inflamasyon insülin direnci sendromunun bir parçasıdır ve CRP; insülin direnci ile bağımsız kardiyovasküler ilişki göstermektedir. Kilo kaybı ile CRP, TNF  $\alpha$ , İL 6, 10, 12 düzeyleri azalır. Bu da vücuttaki yağ artışı ile kronik inflamasyon ve kardiyovasküler olaylar arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. Adiponektin sadece adipositlerden üretilen bir anti-inflamatuvar sitokindir. Adiponektin insülin duyarlılığını artırır ve inflamatuvar süreçteki pek çok basamağı inhibe eder. Adiponektin MS'de azalır.



## KLİNİK

Obezite, hipertansiyon, dislipidemi ve hiperglisemi olarak tanımlanan hastalarda KVH, tip 2 DM ve tüm nedenlere bağlı mortalite riski artmıştır. Tipik semptomlar MS'de yoktur. MS'de gelişen diğer komplikasyonlar yaşlılarda kognitif fonksiyonlarda azalma, yağlı karaciğer hastalığı, PCOS, obstrüktif uyku apne sendromu, gut ve kronik böbrek hastalığı görülür. Bu hastalıkların klinik özellikleri görülür. Komple fizik muayene özellikle kilo, boy ve bel çevresi ölçümü yapılmalıdır. Fizik muayenelerinde dikkat edilmesi gereken durumlar:

- 1) Arteriyel kan basıncı (obezlere uygun ebatlı manşon kullanılarak), nabız hızı,
- 2) Boy ölçümü (boy ölçer yardımıyla, çıplak ayakla veya çorapla ölçüm yapılmalıdır),
- 3) Ağırlık ölçümü (hafif kıyafetli, kalibre edilmiş bir tartıyla ve her vizitte tercihen aynı tartı ve ölçüm metodu kullanılarak),
- 4) Vücut kitle indeksi (VKİ) (her vizitte hesaplanmalıdır),
- 5) Bel çevresi ölçümü ayaktayken süperior iliak kristalar hizasından yapılmalıdır (VKİ >35 kg/m<sup>2</sup> olanlarda bel çevresinin tanısasal önemi yoktur),
- 6) Boyun çevresi ölçümü (erkeklerde >43, kadınlarda >41 cm olması obstrüktif uyku apne sendromu riski artışı),
- 7) Akantozis nigrikans gibi insülin direncinin bulguları aranmalıdır,
- 8) Sistemik fizik muayene (obezite ile ilişkili tüm hastalıklara ait bulgular değerlendirilmelidir).

## LABORATUVAR VE GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

Rutin testler: Açlık kan glukozu, HbA1c, açlık lipid profili (trigliserid, total kolesterol LDL kolesterol, HDL kolesterol, non-HDL kolesterol), karaciğer enzimleri (AST, ALT, ALP, GGT), renal fonksiyon testleri (kreatinin, kan üre azotu), ürik asit, tiroid stimulan hormon, hemogram, tam idrar analizi.

Kilo fazlalığı ve obezitesi olan hastalarda insülin direnci ölçümünün tanı, tedavi planı ve takip açısından herhangi bir klinik anlamı ve yararı yoktur. İnsülin düzeyi, insülin direncini pratik olarak değerlendirmek için HOMA testini değerlendirmek için bakılabilir.

Gerektiğinde istenebilecek diğer tetkikler: Glukoz tolerans testi [açlık kan şekeri (AKŞ) 100-125 mg/dL ise], üst batin ultrasonografisi (karaciğer enzim yüksekliği varsa karaciğer yağlanması tespiti için), prolaktin, estradiol, folikül stimüle edici hormon, luteinizan hormon ve gebelik testleri (açıklanamayan amenore veya oligomenoresi olan kadınlarda, testosteron ve DHEA-S gibi diğer androjenler (hirsutizm veya PCOS düşünülen kadınlarda), apolipoprotein B ve/veya lipoprotein partikül sayısı (özellikle trigliserid seviyeleri yüksekse), yüksek duyarlılık CRP (kardiyovasküler

risk analizi için kullanılabilir), istirahat elektrokardiyogramı (kardiyovasküler riski bulunan hastalar), kardiyak stres testleri, ekokardiyogram, koroner kalsiyum skorları, kardiyak BT görüntüleme (yüksek kardiyovasküler risk ve/veya semptomatik hasta), ayak bileği-kol indeksi (diğer kardiyovasküler risklerin varlığında, periferik arter hastalığı tanısı için), uyku çalışmaları (obstrüktif uyku apnesi düşündürülen klinik özellikler varlığında) yapılmalıdır.

Değerlendirmede AKŞ  $\geq 200$  mg/dL ya da iki ölçümde  $\geq 126$  mg/dL ise tip 2 ve HbA1c değerinin  $\geq 6,5$  olması gerekir DM tanısı konulur. AKŞ ve/veya tokluk kan şekerinin diyabetik sınırlar içinde olmayan yüksekliği prediyabet olarak tanımlanır ve gelecekte diyabet gelişimi riskini ciddi oranda artırır. AKŞ'nin 100-125 mg/dL olması BAG, tokluk kan şekerinin 140-199 mg/dL arasında olması ise BGT olarak adlandırılır. Prediyabet tanısı için BAG, BGT ve HbA1c değerinin %5,7-6,4 olması gerekir.

## AYIRICI TANI

- 1) Obezite ile ilişkili diğer hastalıklar: Cushing sendromu, hipotiroidi,
- 2) Diğer hiperlipidemi nedenleri: Ailevi hiperlipidemi, hipotiroidi,
- 3) Sekonder hipertansiyon nedenleri: Cushing sendromu, hiperaldosteronizm,
- 4) Tip 1 DM.

## TEDAVİ VE PROGNOZ

MS açısından yıllık aralıklarla mutlaka yapılması gereken değerlendirmeler şunlardır:

- 1) Bel çevresi ölçümü,
- 2) Kan basıncı ölçümü,
- 3) AKŞ,
- 4) Glikozillenmiş hemoglobin (HbA1c),
- 5) Lipid paneli.

MS tanısı almış bireylerde KVH riski ve DM gelişme riskini azaltmak için mevcut durumun tedavisi yapılmalıdır. MS tedavisinde insülin direncine neden olan risk faktörlerinin yaşam şekli değişiklikleri ile kontrol altına almaya çalışmak, başarı sağlanamayan koşullarda klinik hedeflere ulaşmak amacıyla ilaç tedavisinin başlanması gerekir. Yaşam tarzı değişikliği dışında, MS tedavi edebilecek bir ajan söz konusu değildir.

Tedavide yaşam tarzı değişikliğinin yanında MS komponentlerine göre tedavi yaklaşımı belirlenmelidir.

Yaşam tarzı değişikliği: Obezite MS için önemli bir risk faktörüdür. Kilo verme MS tedavisinde birincil yaklaşımdır. Kilo verme ile insülin duyarlılığında artma genellikle MS bileşenlerinde olumlu değişikliklere yol açar. %5-10'luk kilo kaybı bile MS'nin tüm bileşenlerini kontrol altına alabilir. %7'lik



kilo kaybı ile birlikte düzenli fizik aktivite 4 yıl içinde tip 2 DM gelişme riski %50 azaltmaktadır. Yaşam tarzı değişikliği, sağlıklı yaşam şekli uygulamasını oluşturan yaklaşımlar; orta düzeyde kalori kısıtlaması, diyet kompozisyonunda değişiklik, fiziksel aktivitede orta düzeyde artış, sigaranın kesilmesi ve alkol miktarının azaltılması hatta kesilmesini içerir.

**Diyet:** MS'si olanlarda öncelikle diyet kompozisyonunu düzenlenmelidir. Diyet devamlılığı uyumu önemlidir. Alınan kalori miktarı azaltılmalıdır. Total kalorinin %10'undan azı poliansatüre, %20'sinden azı ise monoansatüre yağlardan oluşmalıdır. Karbonhidratlar total kalorinin %50-60'ını, proteinler ise %15'ini oluşturmalıdır. Diyet 20-30 gram kadar lif içermelidir. Tuz tüketimi kısıtlanmalıdır. Tuz tüketimi 5 gram/gün'den az olmalıdır. Diyet önerilerine uyum için davranış tedavisi ve uzun süreli takip önerilmelidir.

**Fiziksel aktivite:** Önerilen fizik aktivite haftada en az 5 gün ortalama 30-40 dakika olacak şekilde (haftada en az 150 dakika) planlanmalıdır. Düzenli fizik aktivite insülin direncini düzelterek glukoz, lipid ve kan basıncı kontrolünü sağlar sonuç olarak tip 2 DM ve KVH riskini azaltır. KVH risk azalması için ise günde 10.000 adım atılması önerilmektedir. Bu önlemlerin alınmasıyla kilo kaybının yanı sıra birlikte insülinin direnci, hiperglisemi, dislipidemi ve hipertansiyonun düzeldiği gözlenir. Tüm bu önlemlerle birlikte kişinin sigara kullanımını bırakması ve alkol alımını en aza indirmesi hatta hiç kullanılmaması önerilmelidir.

**Farmakolojik tedavi:** MS'li hastalarda ilk seçilecek ilaçlar insülin direncini azaltanlar olmalıdır. MS'li hasta gruplarında metformin, tiyazolidindionlar, akarboz, orlistat ve GLP-1 reseptör agonistlerinin farklı oranlarda diyabet gelişme riskini veya prediyabet prevalansını azalttığı gösterilmiştir. Metformin insülin direncini düzeltir. Anti-hiperglisemik etkilerine ek olarak iştahı azalttığı için kilo kaybı sağlar. Serum lipidleri üzerinde olumlu etkileri vardır. Değişik dokularda kanser gelişimini azaltmaktadır. Tiyazolidindionlar ise PPAR-g reseptörlerinin aktivasyonunu sağlayarak insülin direncini düzeltirler. Lipidler üzerinde olumlu etkileri vardır. Subkütan yağ dokusunda artış oluşturmaya karşın visseral yağ dokusunda artış yapmazlar. Ödem ve kilo alma gibi yan etkileri vardır. Kalp yetmezliğinde

kullanılmamalıdır. Koroner arter hastalığı ve osteoporozu olanlar dikkatle izlenmelidir. Diyabet önleme çalışmaları, metformin, tiyazolidindionlar, akarboz, orlistat ve GLP-1 reseptör agonistlerinin etkin olabileceği gösterilmiştir. DM olmayan MS'li hastalarda metformin ve tiyazolidindionlar kullanımı için ülkemizde henüz onay yoktur. Yaşam tarzı değişikliği ile ilk 3-6 ayda %5-10 kilo kaybı sağlanamazsa orlistat ve/veya GLP reseptör agonisti kullanılabilir. Morbid obez olgularda cerrahi tedavi uygulanabilir.

**Dislipidemi tedavisi:** Fibratlar serum trigliseridlerini azaltıp, HDL'yi yükselterek kardiyovasküler risk faktörlerini kontrol ederler. Aşık DM ve KVH varlığında statinler hedef LDL düzeyine ulaşmada etkilidirler. HDL düşüklüğünü kontrol etmede sigara kesilmesi ve düzenli egzersiz en etkili yöntemdir.

**Hipertansiyon tedavisinde:** Diyette tuz kısıtlanmalıdır. ACE inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör antagonistleri insülin sensitivitesini artırdıkları ve tip 2 DM gelişimini önlediklerinin yanı sıra kardiyoprotektif ve renoprotektif etkileri nedeniyle MS'de kullanılırlar. Kalsiyum kanal blokerleri ve alfa-blokerler MS'nin diğer bileşenleri üzerinde olumsuz etki göstermeden hipertansiyonu kontrol ederler. Tiazid diüretiklerin dislipidemik ve hiperglisemik yan etkileri, beta-blokerlerin ise kilo alımına neden olmaları ve HDL düşüklüğüne yol açmaları tedavide göz önünde bulundurulmalıdır.

**Trombotik tedavi;** özellikle diyabet gelişmiş ve bilinen koroner arter hastalığı olan hastaların günlük 75-150 mg dozunda aspirin kullanmaları önerilmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA. 2001;285:2486-2497.
2. Tangı F, Top C. Metabolik Sendrom. İçinde: Özata M, editör. Endokrinoloji. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2016:499-508.
3. TEMD. Metabolik Sendrom Kılavuzu. 2009. Erişim Linki: [https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/others/metabolik\\_sendrom.pdf](https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/others/metabolik_sendrom.pdf)

# K VİTAMİNİ YETERSİZLİĞİ

Prof. Dr. Kadir Kayataş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

## Tanım

Vitaminler, özel hücresel fonksiyonların yerine getirilmesinde vücutun eser miktarda ihtiyaç duyduğu organik bileşiklerdir. K vitamini lipofilik ve hidrofobik bir vitaminler grubuna verilen isim olup 2-metil-1,4-naftokinon ve antihemorajik etki gösteren türevlerini tanımlar. 1930'ların başında Danimarkalı bilim insanı Henrik Dam'ın kolesterol hakkındaki çeşitli araştırmaları sonucu kuşlarda ve memelilerde antihemorajik faktör olarak görev yapan bu bileşik keşfedilmiş, kan pıhtılaşması ile ilişkili olduğu saptandığı için de koagülasyonla ilişkisini vurgulamak için K vitamini olarak adlandırılmıştır.

1940'larda Karl Paul Link ve Herold Campbell K vitamini antagonisti 4-hidroksikumarini tanımladılar, klinikte fare zehiri ve daha sonra antikoagülan olarak kullanılmaya başlandı. Halen bir hidroksikumarin türevi olan Warfarin atrial fibrilasyonda atrium içinde pıhtı oluşumunu engellemek için ve pulmoner emboli, derin ven trombozu gibi pıhtılaşma durumlarında antikoagülan olarak kullanılmaktadır.

K vitamini grupları:

- K1 vitamini (Phylloquinone, Phytomenadion, PK): Bitki kaynaklı: Yeşil yapraklı sebzelerde (ıspanak, brokoli, lahana, marul...) bulunur ve diyetle alınan ana K vitamini kaynağıdır.
- K2 vitamini (Menaquinones, MKs): Bakteriyel kaynaklı: Hayvansal gıda ve fermente besinlerle bakterilerden elde edilir, neonatal dönemden sonra distal ileum ve kolon mikroflorasında sentezlenir, emilimi için safra asitleri gereklidir.
- K3 vitamini (Menadione, MD): Sentetik, suda çözünür, intrinsik aktivitesi yoktur, vücutta aktif menakinon formuna dönüştürülür.

K vitamininin bütün formları K vitamini bağımlı proteinlerin sentezinde gama karboksilasyonda rol oynayan karboksilaz enzimlerinin kofaktörüdür.

K vitamininin sentezinde rol aldığı proteinler:

- Prokoagülan: Faktör 2, 7, 9, 10
- Antikoagülan: Protein C, protein S, protein Z,
- Kemik mineralizasyonunda rol alan Bone Gla-protein,
- Aterosklerozu baskılayan Matrix Gla-protein.

Bu proteinler pıhtılaşma, kemik oluşumu ve hücre farklılaşmasında rol alırlar. Osteoporozun ve aterosklerozun önlenmesinde etkilidirler.

Normalde çoğu K1 vitamini olmak üzere günde 50-200 µg kadar K vitamini alırız. Serum ana K vitamini K1'dir. K2 vitamininin

günlük alıma katkısı %10-25 arasındadır. K vitamini için önerilen yeterli günlük alım dozu 90-120 µg'dir. Isıya dayanıklı kimyasal özellikleri nedeniyle suda çözünmezler. K vitamini kanda lipoproteinler içinde taşınır, karaciğerde depolanır, idrar ve dışkı ile atılır. Plazma K1 vitamini büyük ölçüde karaciğer tarafından tutulurken, K2 vitamini ekstra hepatik dokular tarafından tutulur. Kan K1 vitamini konsantrasyonu çok değişkendir, büyük ölçüde bir gün önceki K1 alımını yansıtır ve yarı ömrü kısadır (1-3 saat). Açlık kanında ölçülmelidir. Vücutta K vitamininin yeterli olduğunu veya eksikliğini işaret eden plazma K1 eşik değeri yoktur. Sağlıklı yetişkinlerde alt sınır 0,15-0,20 µg/L kabul edilebilir. Daha düşük değerler K vitamini düzeyinin yetersizliğine işaret eder.

## EPİDEMİYOLOJİ

İnsan vücudu K vitaminini depolayabildiği için günlük K vitamini katkısına ihtiyaç duymaz. Dolayısıyla erişkinde K vitamini yetersizliği nadir olup K vitamini yetersizliğine bağlı yenidoğanın hemorajik hastalığının sıklığı ise %0,5-1'dir.

## ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

K vitamini pek çok besin kaynağında yaygın olarak bulunduğu ve aynı zamanda bağırsak bakterileri tarafından üretildiği için yetersizliği oldukça nadirdir. Emilim safra tuzlarına bağlıdır ve bu nedenle safra salgısını bozabilecek hastalıklar eksikliğe neden olabilir. İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında bağırsak fonksiyonları bozulabileceğinden K vitamini eksikliği yaşanabilir. Antibiyotikler gibi bazı ilaçlar da K vitamini eksikliğine yol açabilir. Ayrıca insan sütü zengin bir kaynak olmadığı için bebeklerde risk daha yüksektir.

K vitamini yetersizliği nedenleri:

- Karaciğer yetersizliği (siroz),
- Safra yolu tıkanıklıkları,
- Düşük yağlı diyet ve yağ bloke edici takviyeler,
- İntestinal malabsorpsiyon (enfeksiyöz bağırsak hastalıkları, ince bağırsak rezeksiyonu, Çölyak hastalığı, Crohn hastalığı, vb.),
- Kistik fibrozis gibi kalıcı ishal sebepleri,
- Pankreas hastalıkları,
- İlaç (uzun süreli antibiyotik kullanımı, antikonvülzanlar, warfarin vb.),
- Yenidoğanın hemorajik hastalığı.

## Klinik

Kolay veya aşırı morarma ve kanamalar olur. Deri, mukoza kanamaları, yumuşak doku kanamaları, burun kanaması, diş eti kanaması, cerrahi işlem sonrası uzayan kanama, gastrointestinal sistemde kanama, eklem içi kanaması, retroperitoneal kanama, kadınlarda hipermenore ve menometroraji, beyin kanaması, yenidoğan bebeklerde göbek bağı kanaması, idrar ve dışkıda kan görülebilir. Kemik metabolizmasındaki etkilerinden dolayı yetersizliğinde düşük kemik yoğunluğu ve kardiyovasküler sistemde ateroskleroza bağlı hastalıklarda artış olduğu kanıtlanmıştır.

## LABORATUVAR BULGULARI

- K vitamini yetersizliğinde protrombin zamanı (PZ), uluslararası normalleştirilmiş oran (İNR), parsiyel tromboplastin zamanı artar. Bunlardan en spesifik olanı ve klinikte en çok kullanılanı PZ ve İNR'dir.
- Faktör 2, 7, 9 ve 10 (yarı ömrü en kısa olan faktör 7 en düşüktür) azalmıştır.
- Trombosit sayı ve fonksiyonları, fibrinojen, faktör 5 ve faktör 8 normaldir.

### Ayrırcı Tanı

Ayrırcı tanıda aşağıdaki patolojiler düşünölmelidir:

#### 1. Trombosit bozuklukları

- Trombositopeni,
- Trombosit disfonksiyonu (konjenital veya edinilmiş).

#### 2. Kalıtsal pıhtılaşma bozuklukları

- Hemofili A (faktör 8 eksikliği),
- Hemofili B (faktör 9 eksikliği),
- von Willebrand hastalığı,
- Fibrinojen eksikliği,
- Diğer pıhtılaşma faktör eksiklikleri.

#### 3. Edinilmiş pıhtılaşma bozuklukları

- K vitamini antagonistleri kullanımı (Warfarin),
- Antikoagölan kullanımı (heparin, oral antikoagölanlar),
- Dissemin intravasküler koagülasyon,
- Edinilmiş faktör inhibitörleri.

## TEDAVİ VE PROGNOZ

K vitamini yetersizliğine bağlı kanama tanısı konulan veya yüksek kanama olasılığı bulunan hastaya K1 vitamini ve gerekiyorsa koagülasyon faktörleri içeren taze donmuş plazma (TDP) veya protrombin kompleks konsantresi (PCC) verilir. Tedavi yolu ve özelliği hastalığın aciliyetine ve klinik duruma göre belirlenir. K vitamini 10-15 mg dozlarında kanama kliniğine göre her gün veya haftada bir gün oral ya da intravenöz yolla kullanılır. Kanama varlığında, gerekiyorsa cerrahi işlem öncesinde K vitamini ile beraberinde TDP (15-20 ml/kg) verilir. Tedaviye

kanama kontrol altına alınana veya cerrahi işlem sonrası kalıcı hemostaz sağlanana dek PZ takibiyle 4-6 saatte bir ek TDP verilerek devam edilir. TDP ile yeterli kontrol sağlanamayan veya sıvı yüklenmesi riski nedeniyle TDP'yi tolere edemeyecek hastalarda daha yoğun faktör içeren PCC (25-50 ünite/kg) kullanılır.

## Korunma

K vitamini yetersizliğinden korunmak için neden olan hastalıklar tedavi edilmeli, gerekirse uzun dönem düzenli takipleri yapılmalıdır. Antibiyotik veya antikonvülzan ilaç kullanımı, gebelik, malabsorpsiyon, karaciğer sirozu veya enfeksiyon gibi vücudun K vitamini ihtiyacının arttığı durumlarda kanama riski artacağından gereğinde yeterli dozda K vitamini verilmelidir. K vitamini toksisitesinde hemoliz ve sarılık görülür.

## Yenidoğanın Hemorajik Hastalığı

Travma, asfiksi veya enfeksiyonu olmayan, sağlıklı görünen bir bebekte santral sinir sistemi, gastrointestinal sistem ve göbük gibi değişik yerlerinden kanamayla karakterize mortalite ve morbiditesi yüksek bir hastalıktır. Üç dönemde görülebilir:

- Erken hemorajik hastalık: İlk gün,
- Klasik hemorajik hastalık: 1-7. günlerde,
- Geç hemorajik hastalık: Bir haftadan sonra görülür.

## Nedenleri

- Yenidoğanda K vitamini depoları azdır.
- K vitamininin plasental geçişi azdır.
- Bağırsak florası tam oluşmadığı için K vitamini sentezi yetersizdir.
- Normalde anne sütünde K vitamini az olduğundan bebeğin alımı da yetersizdir.
- Annenin oral antikoagölan, anti epileptik gibi K vitamini metabolizmasını etkileyen ilaç kullanmasından dolayı annede K vitamininin az olması.

## Tanı, Tedavi ve Korunma

Kanama bulgularıyla beraber laboratuvar testlerinde normal fibrinojen ve trombosit sayısı ile uzamış PZ ve İNR saptanması; K vitamini replasmanı sonrası kanamanın durması, PZ'nin hızla düzelmesi tanı koydurur. Profilaksi yapıldığında hastalık önlenir. Bu amaçla doğumdan hemen sonra tüm yenidoğanlara tek doz 1 mg K vitamininin intramusküler yapılması önerilir.

## KAYNAKLAR

1. Rina EE, Jean MC. Vitamin K Deficiency. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan.
2. Combs GF, McClung J. The Vitamins. Elsevier 2017.
3. Janos Z, John W, Suttie JF, Patrick JS, John WS. Handbook of Vitamins. UK. CRC Press Accessed on: 25 Dec 2021

# JİNEKOMASTİ

Prof. Dr. Seda Sancak Nurdan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bölümü, İstanbul, Türkiye

## GİRİŞ VE TANIM

Erkeklerde meme guddesinin kadındaki gibi gelişmesine jinekomasti denir.

## EPİDEMİYOLOJİ

Erkeklerde görülen en sık meme hastalığıdır. Yenidoğan, puberte ve yaşlılıkta sık görülür. Prevelansı yeni doğanda %60-90, adölesanlarda %50-60, 50-79 yaş aralığındaki erkeklerde ise %70'tir.

## ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Jinekomastinin patofizyolojik mekanizmasının temelinde östrojenlerin artması, androjenlerin azalması ya da periferde östrojen prekürsörlerinin östrojene dönüşmesi yer alır. Diğer mekanizmalar içinde androjen reseptör blokajı, erkeklerde bozulmuş testosteron üretimi ve androjenlerin seks hormon bağlayıcı globüline (SHBG) bağlanmasının artması sonucu serbest testosteronun azalması sayılabilir. Sonuç olarak, androjen östrojen oranının değişmesiyle glandüler dokunun proliferasyonu sonucu jinekomasti gelişir.

## PATOLOJİ

Meme dokusu, glandüler duktal epitel ve periduktal konnektif dokudan oluşmaktadır. Glandüler epitelin proliferasyonu, stromal ve konnektif dokunun ve damarlanmanın artması ve hiperplazisi ile jinekomasti oluşmaktadır.

## KLİNİK

Jinekomasti selim bir durumdur. Meme ağırlı veya hassas, sert, bazen de lastik kıvamındadır. Tek taraflı ya da iki taraflı olabilir. Memenin büyüklüğü, meme glandüler dokusunun bir düğme gibi palpe edilmesinden, normal bir kadın memesi büyüklüğüne kadar değişebilir ve buna göre Evre 1'den 4'e kadar derecelendirilir.

## RADYOLOJİ

Semptomun ayırıcı tanısı için öncelikle yapılması gereken görüntüleme tetkikleri meme ultrasonografidir (USG). Ayrıca ayırıcı tanıdaki hastalığa özel görüntülemeler yapılabilir.

**1- İdiyopatik Jinekomasti:** USG dışında görüntüleme tetkikine gerek yoktur.

### 2- Fizyolojik Jinekomasti:

- a- Yeni doğan:** USG dışında görüntüleme tetkikine gerek yoktur.
- b- Puberte:** USG dışında görüntüleme tetkikine gerek yoktur.
- c- Yaşlılık:** USG dışında görüntüleme tetkikine gerek yoktur.
- d- Obezite:** USG dışında görüntüleme tetkikine gerek yoktur.

### 3- Endokrin Hastalıklar:

- a- Klinefelter sendromu:** Skrotal USG'de küçük testisler görülebilir.
- b- Hipogonadizm (Primer veya sekonder hipogonadizm)**  
Primer hipogonadizmde (hipergonadotropik hipogonadizm) skrotal USG istenir. Sekonder hipogonadizmde (hipogonadotropik hipogonadizm) hipofiz manyetik rezonans (MR) ile hipotalamo-hipofizer bölgenin kitlesel, invazif ve inflamatuvar lezyonlarına tanı konabilir.

**c- Androjen rezistansı sendromları:** Pelvik USG'de uterusun olmaması, inguinal kanalda inmemiş testis görüntüsü vardır.

**d- Hipertiroidi:** Tiroid Doppler USG'de Graves'de tiroid bezinde büyüme ve kanlanması artış görülür. Nodüler guatrda ise tek ya da birden fazla nodül tespit edilebilir.

**e- Hiperprolaktinemi:** MR görüntülemesinde hipofiz adenomuna ait bulgular görülebilir.

**4- İlaçlar:** Görüntülemesinde herhangi bir spesifik patolojik bulgu tespit edilemez.

### 5- Sistemik Hastalıklar:

**a- Malnütrisyon:** Birinci basamakta yapılacak herhangi bir görüntüleme tetkiki yoktur.

**b- Siroz:** Batın USG de karaciğerde büyüme ve paralel tübüler yapılar görülür. Hepatik arter Doppler ölçümlerinde pik sistolik akım hızının ve damar çapının arttığı görülür.



**c- Kronik böbrek hastalığı:** Böbrek USG'de böbrek boyutlarında küçülme görülür.

#### 6- Tümörler:

**a- Meme kanseri:** Meme kanserini ekarte etmek için mamografi ya da USG yaptırılmalıdır. Özellikle ele gelen tek taraflı sert ve yağ dokusu olamayan kitle varlığında USG yaptırılmalıdır.

**b- Testiküler tümörler:** Skrotal USG ile testiste kitle varlığı gösterilebilir.

**c- Adrenal tümörler:** Sürrenal bezler solid ve kistik kitlelerin tespit edilmesi amacıyla USG, ve gerekirse MR ya da BT ile görüntülenebilir.

**d- Akciğer kanserleri:** PA ve lateral göğüs röntgenleri ile akciğer tümörleri araştırılır.

### LABORATUVAR BULGULARI

Semptomun ayırıcı tanısı için öncelikle yapılması gereken laboratuvar testleri PRL, TSH, serum testosteron düzeylerinin ölçülmesidir. Ayrıca ayırıcı tanıdaki hastalığa özel laboratuvar testleri yapılabilir.

**1- İdiyopatik Jinekomasti:** Laboratuvar testlerinde anormal bir bulgu tespit edilemez.

#### 2- Fizyolojik Jinekomasti

**a- Neonatal Jinekomasti:** Birinci basamakta tanı için yapılması gereken herhangi bir laboratuvar testi yoktur.

**b- Pubertede Jinekomasti:** Laboratuvar testlerinde anormal bir bulgu tespit edilemez.

**c- Yaşlılıkta Jinekomasti:** Serumda testosteron düzeyi düşük bulunabilir.

**d- Obezite:** Total testosteron seviyesinde ve SHBG düzeyinde azalma tespit edilebilir.

#### 3- Endokrin Hastalıklar:

**a- Klinefelter sendromu:** Hipergonadotropik hipogonadizm (kanda FSH ve LH değerleri yüksek, testosteron düzeyi düşüktür) ile karakterizedir. Tipik olgularda karyotip 47XXY şeklindedir.

#### b- Hipogonadizmler (Primer veya sekonder hipogonadizm)

Sabah erken total testosteron konsantrasyonu en az iki defa ölçülmelidir. *Primer hipogonadizm (hipergonadotropik hipogonadizm)* de testosteron düzeyi düşük, buna karşılık FSH ve LH düzeyleri yüksektir. *Sekonder hipogonadizmde (hipogonadotropik hipogonadizm)* testosteron düzeyi düşüken, LH ve FSH düzeyleri düşük veya normal sınırlar içindedir.

**c- Androjen rezistansı sendromları:** Serum testosteronu normal erkek düzeylerinde bulunur.

**d- Hipertiroidi:** Serumda TSH düzeyi azalmış, serbest tiroid hormonları (sT3 ve sT4) yüksektir. Hemogramda normokrom normositik anemi görülebilir. Kemik yapım ve yıkımının artmasına bağlı olarak serum ALP konsantrasyonu ve Ca yüksek olabilir.

**e- Hiperprolaktinemi:** Serum PRL düzeyi yüksektir.

**4- İlaçlar:** Laboratuvar testlerinde anormal bir bulgu tespit edilemez.

#### 5- Sistemik Hastalıklar:

**a- Malnütrisyon:** Hiponatremi, nadiren hipernatremi görülebilir. Hipoalbuminemi, anemi tespit edilebilir. İshale bağlı potasyum düşüklüğü görülebilir. Beslenememe nedeniyle hipoglisemi görülebilir.

**b- Siroz:** AST,ALT ve GGT yüksekliği,serum bilirubin ve yüksekliği, nötrofil ağırlıklı lökositoz, INR yüksekliği, hipoalbuminemi, anemi, trombositopeni, makrositer anemi tespit edilebilir. Hepatit belirteçleri [hepatit B (Hb) yüzey antijeni, anti-Hbs, hepatit C virüsü (HCV), anti-HCV] pozitif olabilir.

**c- Kronik böbrek hastalığı:** Böbrek yetmezliğine bağlı kan biyokimya testlerinde, kreatinin ve üre (BUN) yüksekliği, anemi, hiperfosfatemi, hiperkalemi, metabolik asidoz, hipokalsemi, paratiroid hormon yüksekliği tespit edilebilir. Renal fonksiyonun değerlendirilmesi için glomerular filtrasyon hızı (GFR) hesaplanır ve kronik böbrek yetmezliğinde azalmış olarak bulunur. İdrar mikroskopisi değerlendirilir ve albuminüri, hematüri ve/veya anormal idrar mikroskopisi görülür.

#### 6- Tümörler

**a- Meme kanseri:** Laboratuvar testlerinde anormal bir bulgu tespit edilemez.

**b- Testiküler tümörler:** Birinci basamakta başka bir laboratuvar tetkikine gerek yoktur.

**c- Adrenal tümörler:** Eğer yüksek estradiol ve baskılanmış LH var ise testiküler tümör (Leydig ya da Sertoli hücreli) ya da adrenal tümörü akla getirmelidir. Kandaki estradiol (E2) düzeyi çok yüksekse östrojen üreten adrenal ve testiküler karsinomlar düşünülür.

**d- Akciğer kanserleri:** Laboratuvar testlerinde anormal bir bulgu tespit edilemez.

### AYIRICI TANI

**1- İdiyopatik Jinekomasti:** Jinekomasti dışında başka semptom yoktur.

**2- Fizyolojik Jinekomasti:** Eşlik eden semptom yoktur.

**a- Neonatal jinekomasti:** Eşlik eden semptom yoktur.

**b- Pubertede jinekomasti:** Eşlik eden semptom yoktur.

**c- Yaşlılıkta jinekomasti:** Yaşlılığa ait deri ve kas-iskelet sistemi değişiklikleri, eklem ağrıları, kas güçsüzlüğü, halsizlik gibi semptomlar görülebilir.

**d- Obezite:** Genellikle obezite dışında bir semptom yoktur.

#### 3- Endokrin Hastalıklar:

**a- Klinefelter sendromu:** Jinekomastiye infertilite, cinsel işlev bozuklukları eşlik eder. Ayrıca öğrenme güçlüğü, zeka geriliği de olabilir.



#### **b- Hipogonadizmler (primer veya sekonder hipogonadizm)**

Fetal gelişim sırasında başlarsa doğumda bebek ambigüus genitalya ile prezente olabilir. Hasta ergenlikte ise puberteye girişte gecikme ya da pubertenin tamamlanamaması ile başvurabilir. Erişkinde infertilite, impotans, libido azalması, cinsel fonksiyon bozukluğu, ruhsal ve duygusal değişiklikler, yorgunluk, konsantrasyon bozukluğu, sinirlilik, depresyon görülebilir. Ayrıca kas kitlesinde azalma, vücut tüylerinin ve sakal uzamasında yavaşlama ve dökülme görülebilir. Eğer testosteron düşüşü hızlı ve hipogonadizm derecesi ciddi ise sıcak basması görülebilir.

**c- Androjen rezistansı sendromları:** Jinekomasti ile birlikte kuşkulu genitalya, infertilite, cinsel işlev sorunları, aksiller ve kasık bölgesinde kıllanmanın olmaması, kasıkta kitle bulunabilir.

**d- Hipertiroidi:** Hipertiroidide jinekomastiyle birlikte anksiyete, duyu durum değişiklikleri, halsizlik, tremor, çarpıntı, sıcak intoleransı, terleme, normal ya da artmış iştaha rağmen kilo kaybı, defekasyon sıklığında artış, pollakuri, impotans, açıklanamayan kilo kaybı, kas güçsüzlüğü olabilir. Yaşlı hastalarda ise çarpıntı, dispne, ödem görülebilir.

**e- Hiperprolaktinemi:** Hiperprolaktinemi erkekte hipogonadotropik hipogonadizme yol açar. Sonuç olarak libido azalması, görmede alanında bozulma, baş ağrısı, infertilite, jinekomasti ve nadiren galaktoreye yol açar. Eğer hipotiroidiye bağlı ise kilo artışı, kabızlık, konsantrasyon bozukluğu, saç dökülmesi, ödem ortaya çıkabilir.

#### **4- İlaçlar:**

Herbal ürünler; östrojenik ve antiandrojenik etki gösterebilirler. Jinekomasti, memede hassasiyet, impotans, libidoda azalma şeklinde cinsel işlev bozukluğu görülür.

#### **5- Sistemik Hastalıklar:**

**a- Malnütrisyon:** Malnütrisyonu bağlı olarak vücut ağırlığında düşüklük, yemek yiyememe şikayetleri vardır. Libido azalması, infertilite, kemik kırıklarına bağlı ağrılar, osteoporoz, hiponatremi nedeniyle bulantı, kusma ve baş ağrısı, hipernatremiye bağlı susama hissi ve poliüri görülür. Ayrıca kas atrofisi ve güçsüzlüğü, kol-bacakta incelleme, ishal, ödem, saç dökülmesi, deride pigmentasyon değişiklikleri, yüzde özel görünüm (moon-face), deride kuruluk gibi semptomlar görülebilir.

**b- Siroz:** Sarılık, iştahsızlık, ateş, karın ağrısı, asit ve kas güçsüzlüğü ve ileri dönemde bilinç değişiklikleri (hepatik ensefalopati) görülebilir.

**c- Kronik böbrek hastalığı:** Ödem, hipertansiyon ve/veya anüri-oligüri görülebilir. Ayrıca kas güçsüzlüğü, halsizlik (çabuk yorulma), iştahsızlık, bulantı-kusma, kaşıntı, duyu durum bozuklukları, konvülsiyon görülebilir.

#### **6- Tümörler:**

**a- Meme kanseri:** Meme başının altında ağrısız bir sertlik halinde ortaya çıkar. Deri renginde değişiklik, meme başında çekilme, memeden akıntı kitleye eşlik edebilir.

**b- Testiküler tümörler:** Genellikle tek taraflıdır ve skrotumda nodüler kitle ya da testis boyutunda ağrısız büyüme ile kendini gösterir. Primer hipogonadizm eşlik edebilir. İmpotans ve cinsel işlev bozuklukları görülebilir.

**c- Adrenal tümörler:** Adrenal karsinomlar genellikle hormon salgılar. Glukokortikoid fazlalığına bağlı olarak kilo artışı, güçsüzlük, deri değişiklikleri (kuruluk, renk değişikliği vb.) karın derisinde strialar, moon-face (ay dede yüzü), kanamaya eğilim (kolay morarma) eşlik edebilir. Östrojen salınımı varsa jinekomasti ile birlikte libido azalması görülebilir.

**d- Akciğer kanserleri:** Akciğer kanserinde hemoptizi, ağrı, nefes darlığı, yoğun sigara içiciliği jinekomastiye eşlik eder.

## **TEDAVİ VE PROGNOZ**

Jinekomastinin tedavisinde altta yatan nedenin düzeltilmesi, hormonal dengenin sağlanması, medikal ve cerrahi yöntemler uygulanabilir.

Adelolanlarda genellikle pubertal jinekomasti görülür ve birçok olguda kendiliğinden geriler.

Jinekomasti spontan olarak gerilemiyorsa, rahatsızlık hissi veya psikolojik stres oluşturuyorsa ve fibrotik sürece neden olacak şekilde 12 aydan daha uzun süreli ise cerrahi müdahale önerilir.

## **KAYNAKLAR**

1. Braunstein GD, Anawalt AM, Epidemiology, pathophysiology, and causes of gynecomastia. Management of gynecomastia, Clinical features, diagnosis, and evaluation of gynecomastia in adults. 2018 www.uptodate. com.
2. Abaoğlu C, Aliksanyan V. Semptomdan Teşhise, Filiz Kitabevi, İstanbul, 2000.

# ÖDEM

Prof. Dr. Dede Şit

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Ödem, hücreler arası (interstisyel) sıvı hacminin genişlemesi sonucu vücudun herhangi bir bölgesinde muayene ile tespit edilebilir bir şişlik olarak tanımlanır. İnsanda vücut ağırlığının yaklaşık %70'i sudur; bu sıvının %50 kadarı (35 Lt) hücre içinde (intrasellüler alanda) ve %20'si (14 Lt) ise hücre dışında (ekstrasellüler alanda) yer alır. Hücre dışında bulunan sıvının %15'ini interstisyel sıvı (10,5 Lt) ve %5'ini de plazma (3,5 Lt) oluşturur.

Tüm vücut sıvıları kapiller yatakta denge halindedir. Sisteme sıvı eklendiğinde 2/3'ü hücre içine, 1/3'ü hücre dışı sıvı alanına dağılır. İzotonik sıvılar genellikle hücre-dışı sıvı alanında kalır. Kapiller hemodinamde sıvının damar dışına çıkmasına neden olan değişiklikler ödeme sebep olur.

Ödem eğer interstisyel dokuda bulunan kollajen mukopolisakkarid matrisi içinde sıvı birikimi sonucu meydana gelmişse "interstisyel ödem" ve eğer hücrelerin içinde sıvı birikimine bağlı ise "intrasellüler ödem" olarak adlandırılır. Ödem erişkinlerde görülebilir olması için takribi plazma hacmi kadar sıvı ( $\approx 2,5-3,0$  Lt) birikmesi gerekir. Çocuklarda ise vücut ağırlığının %5'i kadar arttığında muayene ile ödem tespit edilebilir.

**Sınıflama:** Ödem niteliğine göre çeşitli şekilde sınıflandırılabilir:

## 1. Patofizyolojik mekanizmalara göre;

- Transuda - düşük proteinli sıvı
- Eksuda - yüksek proteinli sıvı

## 2. Yerleşim yerine göre; lokal ve jeneralize ödemler, asimetrik ödemler;

- Lokalize ödemler; venöz ödem, lenfödem, anjiyoödem, inflamatuvar ödem, post-travmatik ödem, vs.
- Generalize ödem; kardiyak ödem, renal ödem, hepatik ödem (siroz), endokrin ödem (miksödem)

## 3. Süresine göre;

- Akut ödemler; 72 saatten daha kısa sürede gelişen ödemler
- Kronik ödemler; 72 saatten daha uzun sürede gelişen ödemler

## 4. Klinik bulgulara göre; Godet bırakan ve bırakmayan ödemler

## 5. Organ tutulumuna göre; beyin ödemi, akciğer ödemi, larinks ödemi, vs. izole organ ödemlerinde vücudun başka yerinde ödem genellikle yoktur (veya minimaldir)

**6. Seröz zar ödemleri;** İzole olabildikleri gibi sistemik hastalıkların seyriinde yaygın ödemlerle birlikte de görülebilirler;

- Plevra boşluğu - Hidrotoraks (plevral effüzyon-plörezi)
- Perikardial boşluk - Hidroperikardiyum (perikardial effüzyon/perikardit)
- Periton boşluk - Hidroperitoneum (ascites)

Tüm vücutta aşırı sıvı birikimi ile genelleştiğinde ve plevra, perikard ve periton boşluğunda da sıvı biriktiğinde (üçüncü boşluklarda sıvı biriktiğinde) "anazarka tarzında ödem" adını alır.

**Ödem oluşması için:** İnterstisyel alan ile intravasküler alan arasında sıvı hareketi, bu iki boşluk arasındaki kapiller hemodinamik değişikliklerin (Starling kuvvetleri) meydana gelmesine bağlıdır ve bu kuvvetlerin bir veya daha fazla bileşeninde bir değişiklik gerektirir: Lokal ve sistemik patolojiler, kapiller (intravasküler) hidrostatik basınç artışına, plazma onkotik basınçta azalmaya (hipoalbuminemiye), kapiller geçirgenlikte artışa veya lenfatik obstrüksiyona yol açarak interstisyel alanda sıvı birikimi meydana gelir. Ayrıca ödem oluşması için dışarıdan (oral ve/veya parenteral) sodyum ve suyun böbrekler tarafından retansiyona uğraması da gerekir.

**Ödem oluşma mekanizmaları:** Beş ana mekanizma tanımlanmıştır (Tablo 1):

**1. Kapiller hidrostatik basınç artışı:** Kalp yetmezliği, karaciğer sirozu, nefrotik sendrom, gebelik ile ilişkili ödem ve çeşitli ilaçlara bağlı gelişen ödemlerde bu mekanizma rol oynar; venül ve kapillerlerde hidrostatik basınç seviyelerinin onkotik basınç seviyelerini aşacak kadar artması ve buna paralel olarak venül ve kapillerlerde sıvı emilimin minimal (veya hiç olmaması) olması ödem ile sonuçlanır. Mekanizmanın odak noktası böbreklerdir. Kapiller hidrostatik basınç artışı üç farklı mekanizma ile gelişebilir: (1) Böbreklerden sodyum retansiyonuna bağlı plazma volümünde artış, (2) venöz obstrüksiyon ve (3) arteryel vazodilatasyon.

Kalp yetmezliği ve karaciğer sirozunda efektif arteryel volümün azalmasına sekonder renin -anjiyotensin- aldosteron sistemi (RAAS) ve sempatik sinir sistem aktivasyonu gerçekleşir. Anjiyotensin II, noradrenalin proksimal tübüllerden, aldosteron ise distal tübül ve toplayıcı kanallardan sodyum su reabsiyonunu artırarak plazma ve hacmini ve hidrostatik basınç artışına yol açarlar. Nefritik ve nefrotik sendromda ise primer olarak renal sodyum ve su reabsorbsiyonu olarak artmıştır.

**Tablo 1. Majör ödem nedenleri ve oluşma mekanizmaları**

Neden	Oluşma mekanizmaları
<b>Artmış kapiller hidrostatik basınç</b>	Renal sodyum retansiyonuna bağlı artmış plazma volümü Venöz obstrüksiyon veya yetersizlik Arterioller vazodilatasyon
<b>Azalmış onkotik basınç (hipoalbuminemi)</b>	Protein kaybı; nefrotik sendrom, protein kaybettiren enteropati Azalmış albümin sentezi; siroz, malnütrisyon
<b>Artmış kapiller geçirgenlik</b>	İdiyopatik ödem, yanıklar, travma İnflamasyon veya sepsis, alerjik reaksiyonlar Diabetes mellitus, ARDS, IL-2 tedavisi, malign asit
<b>Lenfatik obstrüksiyon veya artmış interstisyel onkotik basınç</b>	Lenf nodu diseksiyonu, maligniteye bağlı lenf nodu basısı Hipotiroidi Malign asit
<b>Diğer</b>	Antikonvülzan ilaçlar: Gabapentin, pregabalin Antiparkinson ilaçlar: Pramipexole, ropinirole Antineoplastik ilaçlar: Docetaxel, cisplatin

Kortikosteroidler, non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), insülin, östrojen, progesteron, glitazon gibi ilaçlar ve gebelik ile premenstrüel dönemde meydana gelen ödemler de renal sodyum reabsorbsiyonu üzerinden kapiller hidrostatik basınç artışına bağlı meydana gelir.

Siroz, portal hipertansiyon, derin ven trombozu, vena kava superior sendromu gibi sistemik ve lokal patolojilerde ödem venöz sistemde meydana gelen daralma ve tıkanmaya bağlıdır. Başlıca ilaçlar (kalsiyum kanal blokörleri, hidralazin, vb.) olmak üzere arteriyoller vazodilatasyona yol açan unsurlar ödeme neden olabilirler.

**2. Plazma onkotik basıncında azalma:** Esas olarak protein (albümin) düzeyinin plazmada plazma onkotik basıncını sürdürmeyecek düzeyde azalmasına (hipoproteinemi hipoalbuminemi) bağlıdır. Karaciğerde protein/albümin sentezinin azalması veya malnütrisyon ve intestinal protein-albümin kaybı veya massif proteinüri-albüminüri varlığında plazma protein/albümin düzeyinin azalmasına, plama onkotik basıncının düşmesine ve interstisyel dokuya net sıvı hareketleri artışına bağlı ödem meydana gelir. Tipik olarak nefrotik sendromda hipoproteinemiye sekonder ödem meydana gelir.

**3. Artmış kapiller geçirgenlik:** Kapiller membran geçirgenliğinde artış sonucu gelişen ödem, alerjik hastalıklarda, yanıklarda, sepsiste, inflamatuvar reaksiyonlarda, akut respiratuvar distress sendromunda ve malign asitler gibi durumlarda görülür. İlaçlar (interlökin-2 gibi), toksinler, histamin salınımı vs. gibi durumlarda kapiller endotel hasarı meydana gelir, bunu endotelial gap ve plazma proteinlerine kapiler permeabilite artış ve sonuç olarak plazma onkotik basınçta düşüş ve ödem oluşumu izler.

**4. Lenfatik obstrüksiyon:** Primer (konjenital lenfödem gibi) veya sekonder (lenf nodu diseksiyonu gibi cerrahi işlemler, koroner bypass grefti, travma, radyoterapi, vena kava superior sendromu gibi tümör bası ve invazyonları, filariazis gibi) nedenlere bağlı gelişebilir. Lenfatik drenajda kısmi veya tam obstrüksiyon vardır.

**5. Artmış interstisyel onkotik basınç:** İnterstisyel alanda glikozaminoglikanların birikimi, interstisyel alanda onkotik basınç artışına ve ödeme neden olur. Tipik olarak miksoedemde ve bazan Graves hastalığında görülür.

#### Klinik Görünüm

Ödemin palpe edilebilmesi için interstisyel volümün, yukarıda değinildiği üzere yaklaşık olarak plazma volümünü kadar artmış olması gerekir. Bu durumda vücut ağırlığında anlamlı artış meydana gelir. Ödemin henüz belirgin hale gelmediği durumlarda ödemi düşündüren ipuçlarının (stetoskopun muayene alanında iz bırakması, parmaklarda bulunan yüzük gibi objelerin dar gelmesi, çorap/kemer izleri, ayakkabıların dar gelmesi, gibi...) titizlikle değerlendirilmesi gerekir. Klinik olarak aşağıdaki unsurlar göz önünde bulundurularak ödem değerlendirilmelidir.

1. Ödem akut veya kronik başlangıçlı olabilir. Akut başlangıçlı ödem derin ven trombozu, selülit, travma sonrası akut kompartman sendromu, anjiyonötik ödem ve yeni başlanan kalsiyum kanal blokörü ilaç kullanımı için karakteristiktir. Konjestif kalp yetmezliği, nefrotik sendrom, kronik böbrek yetmezliği veya kronik karaciğer hastalığı gibi kronik sistemik hastalıklarda ödem gelişim daha yavaş seyirlidir.

2. Ödem tek uzuv ve organı tutabildiği gibi bilateral tutulum da söz konusudur. Ekstremitelerin tek taraflı ödemleri çoğunlukla venöz veya lenfatik drenajın kompresyonu veya yetmezliğinden kaynaklanır ve derin ven trombozu, venöz yetmezlik, tümöre bağlı venöz veya lenfatik obstrüksiyon ile tümör, radyoterapi veya filariazis gibi durumlarda görülebilir. İki taraflı veya jeneralize ödem kalp yetmezliği (özellikle sağ kalp yetmezliği), hipoalbuminemiye neden olan renal veya hepatik bozukluklar gibi sistemik bir hastalığı akla getirir.

3. Venöz yetmezlik gibi durumlarda ödem yerçekimi ile bağımlıdır ve yerçekinin etkisini ortadan kaldıran ya da azaltan

bacakların elevasyonu gibi manevralarla azalma eğilimindedir. Plazma onkotik basıncı azalması ile ilişkili ödem, yerçekimi ile değişmeme eğilimindedir.

4. Ödem pretibial bölgede, ayak bileğinde, ayak sırtında, göz çevresinde (periorbital), göz kapaklarında (bifissür ödem), presakral/sakral bölgelerde, perineal bölge ve genital organlarda ve karın derisinde gelişebilir. Sıvı birikimi yaygın ve üçüncü boşlukları içerek şekilde ağır formları (anazarka tarzında ödem) nefrotik sendrom, ileri evre konjestif kalp yetmezliği ve karaciğer sirozu gibi klinik durumlarda görülür.

5. Basınç uygulandıktan sonra ödem alanında çukurlaşma devam ediyorsa "gode" bırakan ödemden bahsedilir. Bu durum interstisyel alandaki sıvının protein konsantrasyonu düşük (ki bu da ya plazma onkotik basıncının artışı ya da kapiller hidrostatik basınç artışı sonucudur) ise meydana gelir. Gode bırakan ödem temelde nefrotik sendrom, kalp yetmezliği gibi tablolarda görülür. Hipotiroidide ve bazen Graves hastalığında interstisyel alanda glikozaminglikanların birikimi interstisyel alanda onkotik basınç artışına bağlı gelişen ödem tipik olarak gode bırakmaz. Ayrıca filariazis (elefantiazis; Fil hastalığı) ve anjiyonötik ödemler gode bırakmayabilir.

6. Ödemli alanın palpasyonunda hassasiyet varsa derin ven trombozu veya refleks sempatik distrofi akla gelmelidir. Bacakta oluşan derin ven trombozu olgularında ayağın dorsofleksiyonunda şiddetli ağrı hissedilmesi tipiktir (Homans belirtisi). Öte yandan lenfödemde ve diğer sistemik hastalıklara bağlı gelişen ödemlerde böyle bir hassasiyet görülmez.

7. Ödemli alanın üzerindeki derinin ısı, rengi ve dokusundaki değişiklikler ödemli alanın nedeni ile ilgili ipuçları verir. Örneğin; derin ven trombozu ve selülitinde deri ısısında artış saptanır. Kronik venöz yetmezlikte hemosiderin birikimine bağlı deri gergin, kırmızımsı renktedir. Sıklıkla iç malleol bölgesi etkilenir ve venöz staz ülserleri eşlik edebilir. Hipotiroidizmde görülen miksoedemde deri kuru ve kalındır, dizlerde, dirseklerde, avuç içlerinde, ayak tabanlarında derinin rengi sarımsı turuncudur. Lenfödemli alanın safhalarında deri hamurumsu bir görünümde iken geç safhalarında deri giderek kalınlaşır, fibrotikleşir ve verrüköz bir görünüme sahip olur.

8. Ödemli alanın şiddeti ve kıvamı etioloji hakkında ipucu verebilir. Ödem içeriği proteinden fakir olduğu için yumuşak hamur kıvamında ve uzun sürede gelişen ödemler nefrotik sendrom

için tipiktir. Nefrotik sendromda ise protein içeriği yüksek olup nispeten sert bir ödem palpe edilir. Lenfödem ve anjiyoödem de nefrotik sendrom ödem karakteristiklerini gösterir. Kalp yetmezliği ödemleri de orta sertlikte olup gode bırakır ve kalp yetmezliğinin siyanoz gibi diğer periferik bulgularının kombinasyonları şeklinde görülebilir. Hipotiroidi ödem de oldukça sert olup gode bırakmaz.

9. Ödem muayene edilirken şiddeti de belirlenebilir ki; genellikle deride bastırarak deriden ne kadar içeri çöktüğü ile belirlenir; ödemin deriden derinliği 2 mm ise (+), 4 mm ise (++) , 6 mm ise (+++) ve 8 mm ve daha fazla ise (++++) olarak değerlendirilir.

**Tanısal Yaklaşım;** ayrıntılı bir hastalık, özgeçmiş/soygeçmiş ve ilaç anamnezi alınmalıdır; kalp, böbrek, karaciğer ve akciğer hastalığı olup olmadığı, ilaç kullanıp kullanmadığı, ödemin başlama zamanı, yeri ve nasıl başladığı, pozisyon ile değişip değişmediği, nasıl yaygınlaştığı, intermittant mı yoksa persistan mı olduğu sorgulanmalıdır. Sistemik fiziksel muayene çok önemlidir. Derin ven trombozu gibi lokal ödemlerde bile altta yatan hastalığa ait bulguları saptamak için sistemik muayene elzemdir.

Ödem muayene ederken; (1) yaygınlığı, (2) simetrik olup olmadığı, (3) gode bırakıp bırakmadığı, (4) üçüncü boşluklarda sıvı olup olmadığı, (5) juguler venöz basıncın yüksek olup olmadığı (6) pulmoner ödem bulguları gibi bulgular var olup olmadığı ve (7) Sistemik bulguların olup olmadığı değerlendirilmelidir.

Tanısal yaklaşımda laboratuvar bulguları (hematolojik, biyokimyasal, immünolojik ve görüntüleme yöntemleri) klinik değerlendirmeyi tamamlayan unsurlardır. Tablo 2'de sık görülen ödem tipleri karşılaştırılmıştır.

**Ödemli hastanın izlemi:** Klinik uygulamadan özellikle tedavi başlanan hastalarda ödemin tedaviye yanıtını değerlendirmede önem kazanmaktadır. Bu amaçla ödemli hastalar, ödemli ekstremiteler veya bölgenin çapının günlük değişimleri, vücut ağırlığı izlemi, özellikle böbrek ve kalp hastalarında hastanın aldığı-çıkarıldığı takibi, yine özellikle böbrek hastalarında idrarda atılan protein miktarının belli aralıklarla ölçülmesi kolay uygulanabilir yöntemlerdir. Ayrıca ödemin izleminde görüntüleme yöntemlerinden (akciğer ve kalp grafileri, ekokardiyografi, portal ve/veya kaval ven çaplarının ultrasonografi ile izlemi, yine aynı yöntemle hastalarda volüm yükünün tespiti ve manyetik rezonans görüntüleme,

**Tablo 2. Kalp, karaciğer ve böbrek hastalıklarında görülen ödemli alanların özellikleri**

Özellik	Kardiyak ödem	Hepatik ödem	Renal ödem
Ödemli alanın karakteri	Ağır	Orta	Hafif
Yüzde ödem	Yok	Yok	Ağır-orta
Asit	Yok-orta	Ağır	Yok-hafif
Hipoalbuminemi	Yok	Orta-hafif	Ağır
Proteinüri	Yok-eser	Yok-eser	Ağır

vb.) ve hematolojik (hematokrit izlemi gibi) ve biyokimyasal yöntemlerden de (böbrek fonksiyonları, albümin izlemi, vs.) yararlanılabilir.

**Komplikasyonlar:** Ödem etkilediği bölge veya organlarda lokal ve sistemik komplikasyonlara yol açabilir. Bu komplikasyonlar bazen yaşamı tehdit edebilir.

1. Pulmoner ödem: Akut olgularda enfeksiyon (pnömoni, ampiyem) riski, hipoksi ve ölüm, fibrozis gelişimi.
2. Serebral ödem: Kafa içi basınç artışı sendromu, optik sinir hasarı (papilla ödemi), beyin sapı herniasyonları, solunumsal arrest
3. Larinks ödemi: Asfiksi ve ölüm
4. Seröz boşlukların ödemi: Perikardiyal tamponad, spontan bakteriyel peritonit, solunum yetmezliği, vs.
5. Subkütan ödem: Yara iyileşmemesi, enfeksiyon riski.

**Tedavi:** Spesifik bir tedavisi yoktur. Ödemin oluşma mekanizması, hızı ve karakteristiklerine göre tedavi stratejileri belirlenir.

**1. Primer Hastalığın tedavisi;** ödeme neden olan hastalık tedavi edilmelidir. Örneğin kalp yetmezliği, nefrotik sendrom ve karaciğer sirozu gibi hastalıklar varsa tedavileri öncelikte verilir. Ödeme neden olan ilaç ise kesilmelidir.

**2. Semptomatik Tedavi:** Genel önlemler; su ve tuz kısıtlaması, yaşam tarzı değişiklikleri, pozisyon değişiklikleri, vs. önerilir.

**-Diüretik tedavisi** (loop diüretikleri, tiazidler, mineralokortikoid reseptör blokerleri) ödemin semptomatik tedavisinde kullanılan temel ajanlardır.

**3. Diğer tedaviler;** parasentez, torasentez vs, intermitan pnömonik kompresyon, hemodiyaliz ile izole ultrafiltrasyon, vs.

## KAYNAKLAR

1. Primer on Kidney Diseases (8th edition). Editörler: Gilbert SJ, Weiner D, Bomback AS, Perazella MA, Rifkin DE. Elsevier Inc. And National Kidney Foundation. Philadelphia-2023.
2. Temel Nefroloji Kitabı (1. Baskı). Editörler: Yeniçeriöglü Y, Güngör Ö, Arıcı M. Güneş Tıp Kitapevleri. Ankara-2019.



# ANÜRİ-OLİGÜRİ

Prof. Dr. Mehmet Küçük

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi, Nefroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

## 1. TANIM VE ÖZELLİKLER

### 1.1. Semptomu Tanımlar/Özelliklerini Açıklar

Oligüri idrar miktarının infantlarda 1 mL/kg/saat, çocuk ve erişkinlerde ise 6 saat süresince 0,5 mL/kg/saatten az olmasıdır. Anüri erişkinlerde günlük idrar miktarının 50 mL'den az olmasıdır.

Daha kaba bir tanımlamayla oligüri, idrar miktarının günlük 500 mL, saatlik 20 mL'den az olmasıdır. Hiç idrar çıkmamasına ise anüri denir.

### 1.2. Semptomun Fizyopatolojik Mekanizmasını Açıklar

İdrar çıkışı olması için böbrek arterlerine yeterli kanın gelmesi, glomerüllerden süzme fonksiyonunun gerçekleşmesi, üriner sistemdeki boşaltma kanallarının açık olması ve mesanenin normal fonksiyon yapması gerekir.

Kan ve beden sıvısının kaybına neden olan tüm olaylarda, kan basıncının düşmesi neticesinde glomerül filtrasyon basıncı da düşer, glomerüler kapillerde filtrasyon durur. Juxtaglomerüler aparatın renin salgılanması uyarılır, aldosteron oluşumu artar, distal tüplerden sodyum ve su reabsorpsiyonu fazlalaşır. Sonuç idrarın azalmasıdır. Kanalların tıkalı (taş darlık) ve mesanenin fonksiyon yapmadığı durumlarda oluşmuş idrar dışarı atılamaz. Sonuç anüri veya oligürüdür.

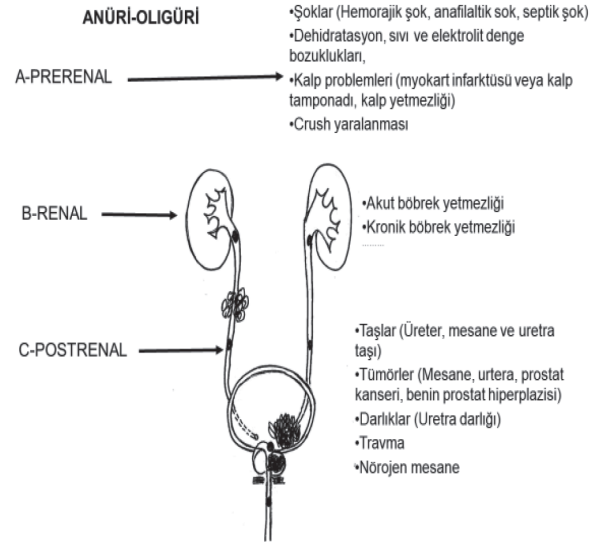
### 1.3. Semptomun Tanınmasında Sık Yapılan Hataları Açıklar

Şokta, ishal, kusma veya yanık gibi dehidratasyonlarda, kalp problemlerinde, kronik böbrek yetmezliğinde idrar miktarına dikkat edilmez ve ölçülmez ise anüri veya oligüri fark edilmeyebilir. Çünkü bu durumlarda asıl hastalık tablosu ön plandadır. Hasta takibinde tansiyon, nabız, ateş nasıl takip ediliyorsa idrar miktarı da takip edilmelidir.

Dizürinin bazı formlarında şiddetli idrar yapma ihtiyacı mevcuttur. Bu hastalar sürekli idrar hisleri nedeniyle tuvalete giderler fakat az bir miktarda idrar yapıp rahatlayamazlar ve idrar yapamadığını düşünürler. Müracaatlarında idrar yapamadığını ifade ederler. Uygun ayırıcı tanı yapılmaz ise bu hastalara yanlış olarak anüri tanısı konabilir ve hatalı olarak sonda takma girişimleri yapılabilir.

## 2. AYIRICI TANI

### 2.1. Ayırıcı Tanıdaki Hastalıkları Sayar/Tanımlar



Oligüri ve anüri, ayırıcı tanısındaki hastalıklar, nedenin oluşma bölgesine göre sınıflandırılır

### 1. Prerenal Oligüri-Anüri

- Şoklar (hemorajik şok, anafilatik şok, septik şok)
- Dehidratasyon, sıvı ve elektrolit denge bozuklukları
- Kalp problemleri (miyokard infarktüsü, kalp tamponadı, kalp yetmezliği)
- Crush yaralanması.

### 2. Renal Oligüri-Anüri

- Akut böbrek yetersizliği
- Kronik böbrek yetersizliği.

### 3. Postrenal Oligüri-Anüri

- Taşlar (üreter, mesane ve üretra taşı)
- Tümörler (mesane, üretra ve prostat kanseri, benin prostat hiperplazisi)

- c) Darlıklar (üretra darlığı)
- d) Travma
- e) Nörojen mesane.

### Ayırıcı Tanıdaki Hastalıkların Tanımlanması

**1. Prerenal oligüri-anüri:** Böbrekler ve idrar yolları normaldir. Olayın sebebi öncelikle böbreğe gelen kanın azalmasıdır. Prerenal oligüri ve anüride, neden olan hastalığın klinik tablosunda ön plandadır. Şoklarda kan kaybı veya damar içi sıvının ekstrasellüler alana çıkması, kalp yetersizliği veya enfarktüsünde kalbin böbreklere yeterli kan pompalayamaması söz konusudur. Yanıklarda ve dehidrasyon durumlarında böbreğe gelen kan akımı azalmaktadır. Crush sendromunda olay multifaktöriyeldir. Böbreklere gelen kan azalması yanında elektrolit bozukluğu, böbrekte myoglobinürik hasar nedeniyle anüri veya oliguri meydana gelir.

Dolaşan kan hacminin %10-15 kadarı kaybedildiğinde oligüri ile beraber; taşikardi, mukoz membranlarda kuruluk, hipotansiyon, santral venöz basınçta düşme, huzursuzluk ve periferde soğuma tespit edilir.

**2. Renal oligüri-anüri:** Böbrek fonksiyonlarının bozulmasına bağlı olarak oligüri veya anüri meydana gelmiştir. Böbreğe gelen kan yeterlidir ancak süzme fonksiyonu bozulmuştur.

Akut böbrek yetersizliğinin bazı nedenleri doğrudan böbreğe aittir. Ancak önemli kısmı hastada da prerenal veya post renal nedenler ilerleyen dönemde renal yetersizliğe neden olurlar.

**3. Postrenal oligüri-anüri:** Postrenal anüride idrar üretimi olmasına rağmen obstrüksiyon veya işeme fonksiyonu bozukluğu mevcuttur.

Bilateral üreter taşı veya tek böbrekli hastada üreter taşı tam obstrüksiyon yaptığında anüri meydana gelebilir. Mesane taşları mesane boynunu tıkadığında veya üretraya düşüp üretrayı tıkadığında (üretra taşı adını alır) anüri meydana gelir.

### 2.2. Ayırıcı Tanıdaki Hastalıklarda Semptomun Özelliklerini ve Eşlik Eden Semptomları Sayar/Açıklar

#### 1. Prerenal Oligüri-Anüri

**a) Şoklar (hemorajik şok, anafilaktik şok, septik şok):** Şok çeşidine göre tablo değişik olabilir. Hastaların bilinci açık ise huzursuzluk mevcuttur. Hasta travma öykü, ezilmeler, genel durum bozukluğu, kanamalarla getirilir. İç ve dış kanamalar (travmatik kanama, hematemez, melena) eşlik eden semptom olabilir. Anafilaksiye nefes darlığı, deri lezyonları görülebilir ve anafilaksiye neden olan olay öyküden öğrenilebilir. Septik şokta ateş, terleme olabilir.

**b) Dehidrasyon, sıvı ve elektrolit denge bozuklukları:** İshal kusma, yanık eşlik eden semptomlar olabilir.

**c) Kalp problemleri (miyokard infarktüsü, kalp tamponadı, kalp yetmezliği):** Göğüs ağrısı, nefes darlığı, ödem, genel durum bozukluğu eşlik eden semptomdur.

**d) Crush yaralanması:** Crush sendromunda ezilme türü travmalar öyküsü tespit edilebilir.

#### 2. Renal Oligüri-Anüri

**a) Akut böbrek yetmezliği:** Genel durum bozukluğu, huzursuzluk olabilir. Akut böbrek yetmezliğine neden olan bir olay aranmalıdır. Nefrotoksik ajanlar (kontrast maddeler, aminoglikozidler, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar, kemoterapi ilaçlar) böbrek yetersizliğine ve oligüri-anürkiye sebep olabileceğinden sorgulanmalıdır.

**b) Kronik böbrek yetmezliği:** Hasta öyküsünde böbrek rahatsızlığı tespit edilebilir. Anüri veya oligüri kronik böbrek yetmezliğinin terminal döneminde ortaya çıkar. Hastalarda hematüri, dizüri eşlik eden semptom olabilir.

#### 3. Postrenal Oligüri-Anüri

**a) Taşlar (üreter, mesane ve üretra taşı):** Taş öyküsü sorgulanmalıdır. Tek böbrekli hastada veya bilateral üreter taşının üreteri tıkamaması anürkiye neden olacağından kolik ağrısı eşlik eden semptomdur. Mesane boynunu veya üretrayı tıkayan taşlarda anürkiye şiddetli işeme ihtiyacı, dizüri eşlik eder.

**b) Tümörler (mesane, üretra ve prostat kanseri, benin prostat hiperplazisi):** İdrar akımını engelleyen tüm kanserler anürkiye neden olabilirler. Tümörlerde anüri geç semptomdur. Tümörlerde anüri öncesinde dizüri (idrar yaparken ağrı, yanma, zor idrar yapma, idrarı tam boşaltamama), urgency, pollakiuri, noktüri görülebilir. Tüm tümörlerde olabilmekle beraber mesane ve üretra kanserlerinde anüri öncesinde eşlik eden semptom hematüridir. Bu hastalarda işeme ihtiyacı vardır.

**c) Darlıklar (üretra darlığı):** Üretra darlıkları anürkiye neden olabilir. Hasta öyküsünde mesane, prostat, üretra ile ilgili ameliyatlara, eski ve yeni travmalar üretranın tıkanmasına ve anürkiye neden olabilirler. Tıkanma öncesinde dizüri görülebilir. Bu hastalarda işeme ihtiyacı vardır.

**d) Travma:** İdrar boşaltım sistemini etkileyen tüm travmalarda anüri olabilir. Akut travmalarda üretroraji veya anüri öncesinde hematüri eşlik edebilir. Bu hastalarda işeme ihtiyacı vardır.

**e) Nörojen mesane:** İşeme fonksiyonunda rolü olan nörolojik yapıların zarar görmesi (inmeler, nöropatiler, ameliyatlara, anestezi uygulamaları) anürkiye veya oligürkiye neden olabilir. Hasta öyküsünde neden hakkında bilgi edinilebilir. Bu hastalarda işeme ihtiyacı genellikle olmaz.

### 2.3. Ayırıcı Tanıdaki Hastalıklarda Yapılması Gereken Muayeneleri Belirleyerek Eşlik Edebilen Bulguları Sayar/Açıklar

Semptomun ayırıcı tanısında öncelikle yapılması gereken muayeneler Genel durum ve vital bulguların değerlendirilmesi (ÇEP düzey 4) Kardiyovasküler sistem muayenesi (ÇEP düzey 4) ve ürolojik muayenedir (ÇEP düzey 3). Ayrıca, ayırıcı tanıdaki hastalığa özel muayeneler yapılabilir.

### 1. Prerenal Oligüri-Anüri

**a) Şoklar (hemorajik şok, anafilaktik şok, septik şok):** Genel durumda bozulma, hipotansiyon ve taşikardi ortak bulgudur. Hemorajik olaylarda dış veya iç kanama (hematemez, melena gibi), mukoz membranlarda kuruluk, santral venöz basınçta düşme ve periferde soğuma bulgusu tespit edilebilir. Anafilaktik ve septik olaylarda ateş, terleme, deride kızarıklık ve/veya döküntüler tespit edilebilir.

**b) Dehidratasyon, sıvı ve elektrolit denge bozuklukları:** Hipotansiyon, taşikardi, deri turgor ve tonusunda azalma tespit edilebilir.

**c) Kalp problemleri (miyokard infarktüsü, kalp tamponadı, kalp yetmezliği):** Kalp problemlerinde öskültasyon bulguları, ödem tespit edilebilir.

**d) Crush yaralanması:** Travma ve ezilme bulguları eşlik eder.

### 2. Renal Oligüri-Anüri

**a) Akut böbrek yetmezliği:** Akut böbrek yetersizliğini doğrudan gösterecek özel bir muayene bulgusu genelde tespit edilmez. Neden olan olayla ilgili muayene bulguları elde edilebilir.

**b) Kronik böbrek yetmezliği:** Kronik böbrek yetmezliği süresine ve derecesine bağlı olarak çok çeşitli bulgulara neden olabilir. Hipertansiyon, üremiye ait deri bulguları (kaşıntı, deri renginde değişiklik gibi) tespit edilebilir.

### 3. Postrenal Oligüri-Anüri

**a) Taşlar (üreter, mesane ve üretra taşı):** Üreter taşlarında böbreklerde hassasiyet (Kostovertebral hassasiyet), mesane ve üretra taşlarında glob vesika tespit edilebilir.

**b) Tümörler (mesane, ürtera, prostat kanseri, benin prostat hiperplazisi):** Glob vezika tespit edilebilir.

**c) Darlıklar (üretra darlığı):** Glob vesika tespit edilebilir.

**d) Travma:** Glob vezika ve üretroraji bulgusu elde edilebilir.

**e) Nörojen mesane:** Glob vesika tespit edilebilir.

### 2.4. Ayırıcı Tanıdaki Hastalıklara Göre Öncelikle İstenmesi Gereken Laboratuvar Testlerini Belirleyerek Beklenen Bulguları Sayar/Açıklar

Semptomun ayırıcı tanısı için öncelikle yapılması gereken laboratuvar testleri elde edilebiliyorsa tam idrar tahlili, hemogram, kardiyak enzimler, C-reaktif protein (CRP), elektrolitlerdir. Ayrıca ayırıcı tanıdaki hastalığa özel laboratuvar testleri yapılabilir.

### 1. Prerenal Oligüri-Anüri

**a) Şoklar (hemorajik şok, anafilaktik şok, septik şok):** Hemorajilerde anemi, septik durumlarda lökositoz veya lökopeni, ve CRP yüksekliği bulguları tespit edilebilir.

**b) Dehidratasyon, sıvı ve elektrolit denge bozuklukları:** Dehidratasyonda idrar alınabiliyorsa idrar dansitesinde yükselme, elektrolitlerde bozukluk bulguları tespit edilebilir.

Serum sodyum ve hemoglobindeki artış serbest sıvı kaybının dolaylı bir göstergesi olabilir. Bu durumda serum osmolaritesindeki artış yol göstericidir.

**c) Kalp problemleri (miyokard infarktüsü, kalp tamponadı, kalp yetmezliği):** Miyokard infarktüsünde kardiyak enzimlerde yükselme tespit edilebilir.

**d) Crush yaralanması:** Kreatinde yükselme bulgusu tespit edilebilir.

### 2. Renal Oligüri-Anüri

**a) Akut böbrek yetmezliği:** Kreatininde yükselme, idrar alınabiliyorsa idrar tahlilinde hematüri, proteinüri, silendirüri bulguları tespit edilebilir. Beslenmesi bozuk veya kronik karaciğer hastalarında üre, yaşlı zayıf kadınlarda olduğu gibi kas kitlesi düşük hastalarda kreatinin fazla yükselmeyebilir. Acil müdahale gerekliliği gösteren en önemli bulgu hiperpotasemidir, zira yüksek potasyum ile kalp durabilir. Böbrek yetmezliğinde gelişen asidoz nedeniyle potasyum seviyesini daha fazla yükselir.

**b) Kronik böbrek yetmezliği:** Kreatininde yükselme, idrar alınabiliyorsa idrar tahlilinde hematüri, proteinüri, silendirüri bulguları tespit edilebilir.

### 3. Postrenal Oligüri-Anüri

**a) Taşlar (üreter, mesane ve üretra taşı):** İdrar tahlilinde hematüri tespit edilebilir.

**b) Tümörler (mesane, ürtera, prostat kanseri, benin prostat hiperplazisi):** İdrar tahlilinde hematüri tespit edilebilir.

**c) Darlıklar (üretra darlığı):** Laboratuvar bulgusu beklenmez.

**d) Travma:** Mesane ve üretra travmalarında genellikle hasta idrar veremez. İdrar elde edilebiliyorsa idrar tahlilinde hematüri tespit edilebilir.

**e) Nörojen mesane:** Üriner enfeksiyon eklenmiş ise piyüri, lökositoz, CRP yüksekliği tespit edilebilir.

### 2.5. Ayırıcı Tanıdaki Hastalıklara Göre Öncelikle İstenmesi Gereken Görüntüleme Tetkiklerini Belirleyerek Beklenen Bulguları Sayar/Açıklar

Semptomun ayırıcı tanısı için öncelikle, prerenal sebepler için EKG, ekokardiyogram, akciğer grafisi (tele) istenmelidir. Renal ve postrenal sebepler için ultrasonografi, direkt üriner sistem grafisi ve bilgisayarlı tomografi istenmelidir. Tomografide kontrast madde kullanılmamalıdır. Çünkü renal sebeplerde kontrast madde nefropatiyi artırır. Ayrıca, ayırıcı tanıdaki hastalığa özel görüntülemeler yapılabilir.

### 1. Prerenal Oligüri-Anüri

**a) Şoklar (hemorajik şok, anafilaktik şok, septik şok):** Ultrasonografide ve bilgisayarlı tomografide kanamaya, şok durumuna neden olan patolojiler tespit edilebilir.

**b) Dehidratasyon, sıvı ve elektrolit denge bozuklukları:** Ultrasonografide ve bilgisayarlı tomografide kanamaya, şok durumuna neden olan patolojiler tespit edilebilir.

**c) Kalp problemleri (miyokard infarktüsü veya kalp tamponadı, kalp yetmezliği):** Ekokardiyografi kalp yetmezliği, tamponat gibi kardiyak nedenleri ayırt etmede kullanılabilir. Akciğer grafisinde kalp boyutları değerlendirilir. Kalp yetmezliğinde kalp büyük gözlenir.

**d) Crush yaralanması:** Bilgisayarlı tomografide travma ve ezilmeye ait bulgular elde edilebilir.

## 2. Renal Oligüri-Anüri

**a) Akut böbrek yetmezliği:** Önceden böbrek hastalığı olmayan hastada akut böbrek yetmezliği gelişmiş ise ultrasonografide bulgu beklenmez. Ancak akut böbrek yetmezliği, önceden kronik böbrek yetmezliği olan bir hastada gelişmiş ise bu durumu gösteren bulgular tespit edilebilir.

**b) Kronik böbrek yetmezliği:** Ultrasonografide kronik böbrek hastalığını gösterebilen bulgular (böbrek boyutlarında küçülme, parankim ekosunda artma ve düzensizlik, bazı özel durumlarda boyutlarda artma gibi) tespit edilebilir.

**3. Postrenal oligüri-anüri:** Ultrasonografi postrenal anüriyi diğerlerinden başarılı bir şekilde ayırt ettirir. Post renal sebeplerde tıkanıklığın proksimalinde üriner sistemde dilatasyon (hidronefroz, mesanede idrar retansiyonu) görülür.

**a) Taşlar (üreter, mesane ve üretra taşı):** Direkt üriner sistem grafisi üriner sistemdeki radyoopak taşları görüntülemeyi sağlar. Tomografi üriner sistemdeki radyoopak olmayan taşlar da dahil tüm taşları gösterir.

**b) Tümörler (mesane, üretra prostat kanseri, benin prostat hiperplazisi):** Ultrasonografide üriner sistem tümörlerine ait bulgular tespit edilebilir.

**c) Darlıklar (üretra darlığı):** Ultrasonografide mesanede idrar miktarı artmıştır.

**d) Travma:** Eğer travma üretrada ise ultrasonografide mesanede idrar miktarı artmış bulunur. Travma mesane yaralanması ile neticelenmiş ise ve anürinin sebebi ise ultrasonografide mesane boş bulunur ve batin içinde sıvı tespit edilebilir.

**e) Nörojen mesane:** Ultrasonografide mesanede idrar miktarı artmıştır.

## 3. TEDAVİ VE SEVK

### 3.1. Semptomun Semptomatik Tedavisinin Endikasyonunu Belirler/Uygulamalarını Yapar

Post renal sebeplere bağlı anüride idrar drenajı sağlanmalıdır. Glob vezika durumunda sonda takılmalı (ÇEP düzey 3), takılamıyorsa sistofiks takılması (ÇEP düzey 2) için üroloji kliniğinden yardım istenmelidir. Diğer nedenlerde tanıya yönelik tedaviler uygulanmalıdır.

Prerenal durumlarda sıvı verilmesi ortalama kan basıncını yükseltir, santral venöz basıncı düzeltir, kanın oksijenlenmesi

artırır. Ancak kalp yetmezliği gibi dolaşan efektif volümün azalmasına bağlı gelişen prerenal durumlarda sıvı yüklenmesi tehlikeli olabilir.

### 3.2. Semptomun Acil Durum ve Sevk Kriterlerini Belirler/Uygulamalarını Yapar

Anüri ve oligüri acil durumdur. Hızla ayırıcı tanı çalışması yapıp tedavi planlanmalı ve başlanmalıdır. Prerenal sebep travma, kanama, kardiyak problemlere veya sıvı kaybına bağlı ise sıvı, kan replasmanı başlatılmalıdır. İlgili uzmanlıklardan yardım istenmelidir. Prerenal sebeplere bağlı anüride, genellikle anüri ikincil semptomdur. Hastanın geliş semptomlarına göre (kanama, göğüs ağrısı, hipotansiyon, şok vb.) uygulama yapılır.

## 4. OLGU TEMELLİ AYIRICI TANI

### 4.1. Semptomlu Bir Olguda Ayırıcı Tanı Çalışması Yapar

#### ÖRNEK OLGU

#### 1. aşama

**1a. Başvuru bilgileri (yaş, cinsiyet, semptom, bulgu, vb):** Yetmiş yaşındaki erkek hasta bir gündür hiç idrar yapmadığı yakınması ile yürüyerek acil polikliniğe müracaat etmiştir.

**1b. Semptomun ayırıcı tanısındaki hastalıkları yazarak, başvuru bilgilerini ile dışlamalarınızı nedenini belirterek yapınız.**

1-Prerenal oligüri-anüri:

Şoklar (hemorajik şok, anafilaktik sok, septik şok)  
Dehidratasyon, sıvı ve elektrolit denge bozuklukları,  
Kalp problemleri (miyokard infarktüsü, kalp tamponadı, kalp yetmezliği)

Crush yaralanması

2-Renal oligüri-anüri:

Akut böbrek yetmezliği

Kronik böbrek yetmezliği

3-Postrenal oligüri-anüri:

Üreter, mesane ve üretra taşı

Tümörler (mesane, üretra, prostat kanseri, benin prostat hiperplazisi)

Darlıklar (üretra darlığı)

Travma

Nörojen mesane

Hastanın genel durumunun iyi olması, yürüyerek gelmiş olması nedeniyle prerenal anüri sebepleri dışlanabilir.

**1c. Kalan tanıları dışlayabilmek için sorularınızı (semptomun özellikleri ve eşlik eden semptomlar vb.) belirleyiniz.**

Daha önce böbrek rahatsızlığınız var mıydı?

Herhangi bir hastalığınız var mı, hangi hastalıkları geçirdiniz, hangi ilaçları kullanıyorsunuz?

Son günlerde herhangi bir ilaçla tetkik yaptırınız mı?

İdrar sıklığınız var mı?

İdrar yapamama aniden mi oldu?

Daha önceden idrar yapmayla ilgili şikayetiniz (kanama, dizüri, pollaküri, urgency, noktüri) var mıydı?

Kolik ağrınız var mı, taş düşürdünüz mü?



## 2.aşama

**2a. Hasta hakkında bilgiler:** Anamnezinde hasta daha önceden idrar yapmada zorlandığını ancak dünden beri hiç idrar yapamadığını, şiddetli idrar yapma ihtiyacı olduğunu ifade etmiştir. Bu olaydan önce idrara sık çıkma, idrarını yaparken zorluk, gece ortalama 4 kez idrar için kalktığını az bir idrar yapabildiğini ifade etmiştir. Öncesinde idrarında kanaması görmedi. Hastanın herhangi bir kanaması, ishali, kusması mevcut değil. Herhangi bir böbrek rahatsızlığı geçirmemi. Karnın alt kısmında ağrı dışında yan ağrısı mevcut değil. Beş yıl önce koroner bypass ameliyatı geçirdi. Aspirin ve beloc 50 mg kullanıyor.

**2b. Hasta hakkında verilen bilgilere göre, ayırıcı tanıda kalan hastalıklardan dışlamalarınızı nedenini belirterek yapınız. Kalan hastalıkları yazınız.**

Postrenal sebeplerden travma öyküsü olmaması nedeniyle travma, nörolojik şikayet ve öykü olmaması nedeniyle nörojen mesane dışlanabilir.

2-Renal Anüri

3-Postrenal oligüri-anüri:

Üreter, mesane ve üretra taşı

Tümörler (Mesane, üretra, prostat kanseri, benin prostat hiperplazisi)

Darlıklar (üretra darlığı)

**2c. Kalan tanıları dışlayabilmek için gerekli muayeneler, laboratuvar ve görüntüleme tetkiklerini beklenen bulgularıyla belirleyiniz.**

Muayene: Ürogenital muayene yapılmalıdır. Bu muayene ile böbreklerde hassasiyet, glob vezika bulgusu aranmalıdır.

Laboratuvar: Kanda kreatinin bakılmalıdır. Renal anürinin olup olmadığı bu şekilde değerlendirilebilir.

Görüntüleme: Üriner sistem ultrasonografisi yapılmalıdır. Üriner sistemde obstrüksiyona bağlı bir anüri olup olmadığı anlaşılabilir.

Üst üriner sistemdeki obstrüksiyonda hidronefroz, alt üriner sistemdeki obstrüksiyonlarda glob vezika bulgusu tespit edilebilir.

Ayrıca üriner sistemdeki taşlar, tümörler, mesanede idrar olup olmadığı, prostat büyüklüğü ve diğer patolojiler aydınlatılabilir.

## 3.aşama

**3a. Hasta hakkında bilgiler:** Muayenede böbrekler normal, suprapubik bölge hassas, glob vezika hali mevcut. Dış genitaller normal bulundu. Kan kreatinin normal sınırlarda tespit edildi. Ultrasonografide böbrekler normal. Mesane hacmi 1000 cc olarak ölçüldü. Mesane içinde taş tümör görülmedi. Prostat hacmi 70 m cc (normali 20-30 gram) ölçüldü.

**3b. Hasta hakkında verilen bilgilere göre ayırıcı tanıda kalan hastalıklardan dışlamalarınızı nedenini belirterek yapınız. Hastanın ön tanıları/tanısını belirleyiniz.**

Kan kreatininin normal olması nedeniyle renal anüri dışlanmıştır.

Post renal sebeplerden ultrasonografide taş olmaması üreter, mesane taşı dışlanmıştır. Mesanede kitle olmaması nedeniyle mesane tümörü dışlanmıştır.

Ön tanıları:

Prostat kanseri

Benin prostat hiperplazisi

Üretra darlığı

**3c. Hastanın ön tanıları/tanısına göre tedavi veya sevk planı yapınız.**

Postrenal anüri acil bir durumdur. Sonda takılarak idrar akımı sağlanmalıdır.

Ön tanıdaki her üç hastalık için hasta üroloji kliniğine sevk edilmelidir.

## 4.aşama

**4a. Hasta hakkında bilgiler:** Hastada infravezikal obstrüksiyona bağlı glob vezika tespit edilmiş. Sonda takılarak 1000 cc idrar boşaltılmıştır. İnfravezikal obstrüksiyon nedeni için BPH veya prostat kanseri araştırması yapılmalıdır. Hasta üroloji kliniğine sevk edilmiştir.

**4b. Geri bildirim ve değerlendirme:**

Anüri oligüri ayırıcı tanısında hastanın muayeneye geliş şekli ve ilk yakınmaları ile genelde prerenal sebepler dışlanabilmektedir. Ancak yine de dikkate alınmalıdır. Hastanın işeme ihtiyacının olup olmaması da önemli bilgidir. İşeme ihtiyacı mesanede idrar olduğunun delili olarak kullanılabilir. Sonda takılması kararından önce mutlaka mesanede idrar ultrasonografi ile ölçülmelidir. Tıbbi müdahaleden önce hasta aydınlatılmalı onamı alınmalıdır. Sondalı hastaya sondanın kullanımı bakımı öğretilmelidir. Glob vezikadaki hastalarda sonda takıldıktan sonra idrarın kanlı gelebileceği, aşırı olmadıkça endişe edilecek bir durum olmadığı, aşırı olursa müracaat etmesi belirtilmelidir. Antibiyotik ve başkaca ilaç verilmesine gerek yoktur.

## KAYNAKLAR

1. Taşçı Aİ, Anüri, Oligüri, Üroloji Ders Kitabı, Ed. Taşçı Aİ, Nobel Tıp Yayınları, İstanbul, 2015.
2. Macedo E, Malhotra R, Claire-Del Granado R, Fedullo P, Mehta RL. Defining urine output criterion for acute kidney injury in critically ill patients. Nephrol Dial Transplant. 2010 Jun 17. [Epub ahead of print]. PMID 20562094
3. Clarkson MR, Friedewald JJ, Eustace JA, Rabb H. Acute kidney injury. In: Brenner BM, editor. Brenner & Rector's The Kidney. 8th edition. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2007: chapter 29. pp. 943.
4. Bouchard J, Soroko SB, Chertow GM, Himmelfarb J, Ikizler TA, Paganini EP, et al. Program to Improve Care in Acute Renal Disease (PICARD) Study Group. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. Kidney International 2009;76:422-427.



# POLİÜRİ

Prof. Dr. Melike Betül Öğütmen

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

## GİRİŞ VE TANIM

İdrar, nefronda glomerüler filtrasyon, tübüler geri emilim, tübüler sekresyon olayları sonucunda oluşan ve idrar yollarından dışarı atılan sıvıdır. İdrarın %95'ini su, kalan %5'lik kısmını ise gıda ve metabolizma sonucu oluşan çözünmeyen artıklar oluşturur. İdrar içinde çözünmüş ya da süspansiyon durumunda bulunan çeşitli maddeler organizmadan uzaklaştırılmaktadır. İdrar analizi adeta böbrek biyopsisi gibi, böbrek fonksiyonu hakkında çok önemli bilgiler verir.

### İdrarın Önemli Fiziksel Özellikleri

**1- İdrar rengi:** Ürokromdan dolayı normalde berrak, açık sarıdır (amber rengi). Soluk renk poliüri ve kronik böbrek yetmezliğinde görülür. Tüketilen gıdalar özellikle de renklendirici içeren gıdalar, ilaçlar veya baskın renk pigmentleri içeren besin maddeleri idrar renginde koyulaşmalara sebep olur:

**2- Türibidite:** İdrar normalde berraktır. İdrarda bulanıklık, üratlar, fosfatlar ya da karbonatlar, oksalatlar, lökosit gibi hücresel elemanlar, bakterilerden ileri gelebilir.

**3- İdrarın kıvamı:** Normalde akıcıdır ve çalkalamakla oluşan köpük çabuk kaybolur.

**4- İdrarın kokusu:** Kendine has özel bir kokudur. Amonyak kokusu mevcuttur. İdrarda keton olduğunda çürük meyve kokusu, idrar yolu enfeksiyonlarında yoğun amonyak kokusu olmaktadır.

**5- İdrar yoğunluğu:** Böbreklerin idrarı konsantre etme ve seyreltme yeteneğini gösterir. Normal değer 1.015-1.025'tir. Kanın osmolaritesi 285-310 mOsm/kg arasında, yaklaşık olarak 290 mOsm/kg'dir. İzostenüri, idrarın osmolaritesi kanın osmolaritesine yakın olduğunda söz edilir (akut böbrek yetmezliği/oligüri, kronik böbrek yetmezliği/son evre). Artmış dansite; dehidratasyon, organik inorganik maddelerin idrarla atılımının artması, masif proteinüri, kontrast madde alımında, azalmış dansite ise diabetes insipidus, psikojenik polidipsi durumlarında gözlenir.

**6- İdrar pH'ı:** Normalde 4,5-8 arasındadır.

**7- İdrar volümü (hacmi):** Yirmi dört saatte erkeklerde kadınlardan fazla olmak üzere ortalama olarak 1.000-1.800 mL kadardır.

**Anüri:** Yirmi dört saatlik idrar miktarının devamlı olarak 50 mL'den az olması veya hiç idrar çıkaramama durumudur.

**Oligüri:** Yirmi dört saatlik idrar miktarının devamlı olarak 400 mL'den az olması durumudur.

**Poliüri:** Yirmi dört saatlik idrar miktarının devamlı olarak 2,500 mL'den (40 ml/kg) fazla olması durumudur.

Sağlıklı bir vücutta, vücut sıvılarının hacimleri ve bileşimleri birçok metabolik aktiviteye rağmen dikkate değer şekilde dengede tutulur. Böbreklerin idrarla vücudun gereksinimlerine göre su, elektrolit ve solüt atımını düzenlemesi sonucu korunan bu denge mekanizmasına sıvı-elektrolit dengesi denir. Normal bir birey tarafından günde ortalama 2,5 Lt su alınır. Günlük alınan suyun 0,1 Lt'si bağırsaklardan feçesle, 0,3 Lt'si solunum sisteminde buharlaşma ile 0,4 Lt'si deriden terlemeyle kaybedilir. Geri kalan 1,5 Lt'si ise böbreklerden idrarla atılır.

**Osmolarite:** Vücut sıvısının ozmolalitesi, çözünen solüt/su oranının bir ölçüsüdür. Serum, idrar veya diğer vücut sıvılarının ozmolalitesi, bir kilogram vücut suyunda çözünen ozmotik olarak aktif iyonların ve moleküllerin sayısına bağlıdır. Sodyum, potasyum, klorür, bikarbonat, glikoz ve üre, ozmotik olarak önemli vücut sıvısı eriyikleridir. Bir vücut sıvısının ozmolalitesi, çözünen maddenin su moleküllerine oranı arttıkça artar.

**Osmolarite:** Bir Lt çözeltide çözünmüş partikül sayısıdır.

**Osmolalite:** Bir kg suda çözünmüş partikül sayısıdır.

Vücut sıvıları gibi seyreltik sıvılarda 1 kg ile 1 Lt arasındaki fark küçük olduğundan bu iki terim hemen hemen eş anlamlı kullanılır.

### Etiyoloji ve Patogenez

#### Su dengesinde işlev gören mekanizmalar:

- 1- Vazopressin=Antidiüretik hormon (ADH),
- 2- Aquaporinler,
- 3- Anjiyotensin 2 (Renin-Anjiyotensin Sistemi),
- 4- Susama hissi.

#### Vazopressin/ADH

Küçük miktarlarda esas olarak supraoptik ve paraventriküler çekirdek tarafından salgılanır. Buradan, bu hormon aksonik akış vasıtasıyla hipotalamus-hipofizer yolun sinir lifleri vasıtasıyla arka hipofize taşınır. ADH salgılanması için güçlü uyarıcılar şunlardır; hücre dışı sıvı (ekstrasellüler sıvı) hacminde azalma ve ekstrasellüler sıvıda ozmolar konsantrasyonda artış. Antidiüretik hormonun iki etkisi vardır: A) Suyun tutulması, B) Vazopressör etkisi.

**A) Suyun tutulması:** ADH'nin ana işlevi, böbreklere etki ederek suyun tutulmasıdır. Bunu distal kıvrımlı tübülde ve toplayıcı kanallardan suyun reabsorbsiyonunu artırarak yapar. ADH olmadan, toplama kanallarının tübül epitel hücrelerinin lümen zarları neredeyse su geçirmezdir. Hücre zarının hemen içinde, aquaporinler adı verilen yüksek oranda su geçirgen gözeneklere sahip çok sayıda özel vezikül bulunur. ADH hücreye etki ettiğinde, önce adenilat siklazı aktive eden ve tübül hücre sitoplazması içinde siklik adenosin monofosfat oluşumuna neden olan membran reseptörleri (V2 reseptörleri) ile birleşir, bu da aquaporin içeren veziküllerin apikal hücre zarlarına girmesine neden olur ve böylece membrana yerleşen aquaporinler yüksek su geçirgenliği alanı sağlar.

**B) Vazopressör etkisi:** Yüksek miktarlarda ADH, vazokonstriktör etki gösterir, kan basıncını yükseltir. ADH, V1A reseptörleri aracılığıyla kan damarlarına etki eder.

### Aquaporinler

Aquaporinler, hücrelerin su içeriğini kontrol etmede kritik rol oynayan membran su kanallarıdır. Bu kanallar, bakteriler, bitkiler ve memeliler de dahil olmak üzere tüm yaşam formlarında bulunmaktadır. Su moleküllerinin hidrofobik plazma zarından difüzyonu, hücrelerimizi canlı tutmak ve vücudun tüm temel işlevlerini düzenlemek için yeterince hızlı değildir. Lipit çift tabakasına göre zarlar boyunca suyun çok daha hızlı taşınmasına izin verebilecek bir kanala ihtiyaç vardır. Tek bir insan aquaporin-1 kanalı, saniyede yaklaşık 3 milyar su molekülü oranında su taşınmasını sağlar.

**AQP1:** Böbrekteki total membran proteinlerinin %3'ünü oluşturmakta ve proksimal ve Henle'nin inen ince kıvrımındaki tübül epitel hücrelerinden su reabsorbsiyonunu sağlamaktadır. AQP3 ve AQP4 toplayıcı tübül ana hücrelerinin basolateral bölgesinde suyun interstisyel alana geçişini sağlarlar. AQP3 suyun yanında ürenin geçişinden de sorumludur.

### Renin-Anjiyotensin Sistemi

Renin, Jukstaglomerüler hücreleri (JG) tarafından renal arter dolaşımına ekzositoz yoluyla salınır. Hem renin hem de prorenin JG hücreleri hücrelerinde depolanır. Renin, anjiyotensinojeni anjiyotensin I'e dönüştürür ve daha sonra anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) tarafından anjiyotensin II'ye dönüştürülür. Anjiyotensin II, enzimin aktif formudur.

Nefronun kalın yükselen kolunda özel kolumnar epitel hücreleri JG aparatına bitişik afferent ve efferent arteriyoller arasında yer alır. Sodyum klorürün (NaCl) reabsorbsiyonu maküla densa hücreleri tarafından gerçekleşir. NaCl geri emilimindeki değişiklikler, JG hücrelerinden renin salınımını değiştirir. NaCl akışındaki artış renin salınımının engellenmesine neden olurken azalma renin salınımının artmasına neden olur. Anjiyotensinin kraniyel etkisi, dipsojenik etkidir (susama hissi). Ayrıca, aldosteron sentezini ve salgılanmasını artırmak için

adrenal korteksin zona glomerulozasını uyarır. Arka hipofizden ADH salınımını uyarır.

### Susama Hissi

Su insani işlevler için hayatidir. Bu nedenle vücut su miktarı belli sınırlar arasında sabit tutulmaya çalışılır. Çoğu zaman su regülasyonu, ihtiyacımız olandan daha fazla su içerek ve kalanını atarak gerçekleştirilir. İki farklı susama türü söz konusudur:

**1- Ozmotik susama:** Osmolariteyi sabit bir seviyede tutma isteği nedeniyle oluşur. Tuzlu yiyeceklerdeki sodyum iyonları kan ve hücrenin hücre dışı sıvısına yayılır, hücre dışındaki çözünen maddelerin daha yüksek konsantrasyonu ozmotik basınca neden olarak hücreden, hücre dışı sıvıya su çeker. Beynin 3. ventrikülü etrafındaki özelleşmiş bazı nöronlar su kaybını algılar ve vücudun normal durumuna geri dönmeye yardımcı olmak için ozmotik susamayı tetikler. Bunu, hipotalamustaki supraoptik ve paraventriküler çekirdeği uyararak yapar. Her ikisi de arka hipofizin vazopressin salma hızını kontrol eder. Reseptörler ayrıca, içmeyi kontrol eden lateral preoptik alana bilgi iletir.

**2- Hipovolemik susama:** Kanama veya terlemeye bağlı sıvı kaybından kaynaklanan susamadır. Kan basıncındaki düşüşü telafi etmek için kan damarlarını daraltan vazopressin ve anjiyotensin II hormonlarının salınmasıyla tetiklenir. Anjiyotensin II, 3. ventriküle bitişik alanlardaki nöronları uyarır. Üçüncü ventriküldeki nöronlar, anjiyotensin II'nin de bir nörotransmitter olarak salındığı hipotalamusa aksonlar gönderir ve yine supraoptik ve paraventriküler çekirdek uyarılır.

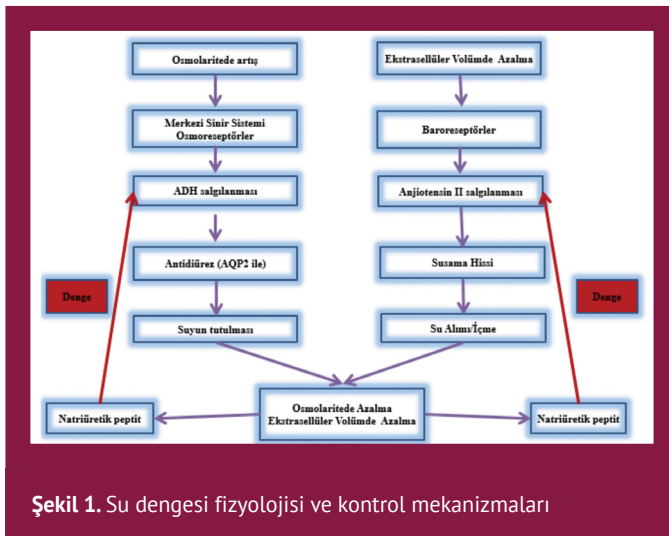
### Su Dengesi

Normal bir erişkinde 120 mL/dk glomeruler filtrasyon hızına sahipken günde yaklaşık 180 litre kadar ultrafiltrat oluşur. Filtre edilen suyun %70'i, proksimal kıvrımlı tübüldeki AQP1 tarafından reabsorbe edilir. Geri kalanı henlenin inen kulpu ve toplayıcı kanallarda AQP2, 3 ve 4 aracılığıyla emilir. Toplayıcı kanallarda suyun reabsorbsiyonu ADH aracılığıyla olup AQP2 sayesinde. Filtrelenen suyun %99'u yeniden emilir. Sonunda suyun sadece %1'i atılır. Su dengesi; plazma osmolalitesi, plazma hacmi, susama merkezi, böbrek, posterior hipofiz (nörohipofiz) ve hipotalamusun aralarındaki karmaşık etkileşimler yolu ile korunur. Bu alanlardan herhangi birinde işlev bozukluğu Poliüri ve Polidipsi ile sonuçlanır (Şekil 1).

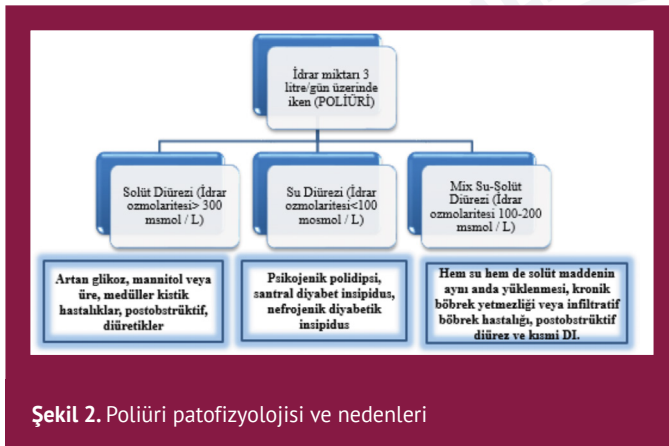
### Poliürinin Mekanizmaları

Poliüri üç patolojiye sekonder oluşur (Şekil 2):

- Solüt diürezis, emilemeyen çözünen maddelerin itrahının (glikoz gibi) artması nedeniyle,
- Su diürezis, artan su atılımına bağlı olarak (ADH üretimindeki bir kusurdan veya böbreklerde azalmış ADH duyarlılığından),
- Mixed su-solüt diürezis.



Şekil 1. Su dengesi fizyolojisi ve kontrol mekanizmaları



Şekil 2. Poliüri patofizyolojisi ve nedenleri

### Solüt Diüzezi

Yüksek çözünen madde alımı, intravenöz sıvılar, enteral veya parenteral beslenme ve diğer herhangi bir eksojen protein, glikoz, bikarbonat veya şeker alkol kaynaklarından meydana gelebilir. Çözünen madde oluşumunun artmasına yol açan metabolik süreçler arasında hiperglisemi ve azotemi bulunur. Artan çözünen madde atılımı, idrar çıkışını doğrusal bir şekilde yönlendirir artırır. Ayrıca, solüt diüzezi böbreğin idrarı konsantre etme yeteneğini bozar. Tipik olarak, saf solüt diürezde, idrar konsantrasyonu 300 ila 500 mmol/kg arasındadır.

### Su Diüzezi

Aşırı miktarda serbest su tüketimi (psikojenik/primer polidipsi) veya bozulmuş ADH salgı veya ADH'ye [diabetes insipidus (Dİ)] yanıt nedeniyle su diüzezi oluşabilir. Her iki durumda da idrar ozmolaritesi 100 mmol/kg'dan az olmalıdır.

Psikojenik/primer polidipsi, aşırı su tüketimi ile karakterizedir. Bu, kompulsif su içmenin bir sonucu (genellikle psikiyatrik bozukluklarda görülür) veya infiltratif bir hastalık sürecine

bağlı olarak hipotalamusun susuzluk merkezindeki bir kusuruna ikincil olabilir.

ADH salınımı için ozmotik eşik 280-290 mmol/kg'da gerçekleşir. Serum ozmolaritesi ozmotik eşğin üzerine çıktığında idrarı maksimum düzeyde konsantre etmede başarısızlık (sağlıklı böbreklerde 1000-1200 mmol/kg) diabetes insipidus düşündürür. Dİ, arka hipofizden (santral Dİ) yetersiz ADH salgılanmasından veya ADH direncinden (nefrojenik Dİ) kaynaklanabilir.

Santral Dİ, hipotalamik-nörohipofizel sistemi etkilediği bilinen hem doğuştan hem de edinilmiş koşullardan kaynaklanabilir. Poliüri, ADH salgılayan nöronların %80'i veya daha fazlası hasar gördüğünde meydana gelir. Metastatik hastalık, hipofizeal portal sistem tarafından sağlanan ön hipofizden aksine, kan akışı sistemik dolaşımdan sağlandığı için arka hipofize yayılım sonucunda olabilmektedir. Bu nedenle, 50 yaşın üzerindeki bir hastada polidipsi ve poliüri'nin hızlı başlangıcı, metastatik hastalık için acil şüphe uyandırmalıdır. Gebelik durumunda, vazopressinazın plasental üretimi nedeniyle ADH yıkımı artar. Gebelikte ortaya çıkan herhangi bir hepatik disfonksiyon mekanizması (preeklamps, akut yağlı karaciğer) vazopressinaz klirensini azaltarak bu normal fizyolojiyi güçlendirir ve daha sonra geçici Dİ'ye yol açabilir.

Nefrojenik Dİ'de ADH mevcuttur ancak böbrekler uygun şekilde yanıt veremez. Obstrüktif üropatiden kaynaklanan artan hidrostatik basınç, aquaporin-2 ekspresyonunun baskılanmasına neden olarak geçici nefrojenik Dİ ile sonuçlanabilir. Nefrojenik Dİ, glomerüler filtrasyon hızı bozulmadan önce bile böbrek yoğunlaştırma mekanizmalarının bozulmasına bağlı çeşitli böbrek hastalıklarından kaynaklanabilir. Polikistik böbrek hastalığı, medüller yapının anatomik olarak bozulmasına neden olur. Amiloid ve Sjögren sendromunu içeren infiltratif böbrek hastalığı, amiloid birikimi ve lenfositik infiltrasyona bağlı olarak renal tübüler fonksiyonu bozar ve poliüri oluşur.

### Mixed Su-Solüt Diüzezi

Poliüri, her iki mekanizmanın kombinasyonundan kaynaklanabilir. Solüt madde atılımı ile idrar çıkışı arasındaki doğrusal ilişki ADH'den büyük ölçüde etkilenir. Solüt diürez durumunda, ADH'nin yokluğu veya eksikliği poliüri derecesini oldukça dramatik bir şekilde artırabilir. Miks diüzezin klinik örnekleri arasında hem su hem de çözünen maddenin eş zamanlı yüklenmesi, kronik böbrek yetmezliği veya infiltratif böbrek hastalığı, uzun süreli idrar tıkanıklığının giderilmesi ve kısmi Dİ bulunur. Tipik olarak bu tür senaryolarda, idrar ozmolaritesi 100-300 mmol/kg arasında değişir.

### Poliüri Nedenleri

#### 1-Artan sıvı girişi:

İatrojenik

Kompulsif su içme (Psikojenik polidipsi).

## 2- Artmış üriner solüt atılımı:

Ozmotik diürez: Diabetes mellitus (DM), Mannitol tedavisi, Tuz Kaybı: Adrenal yetersizlik, Aldosteron direnci, Diüretikler, Serebral tuz kaybı veya tuz diürez.

**3- Bozulmuş üriner konsantrasyon:** Yetersiz ADH etkisi Dİ: Santral Dİ ve Nefrojenik Dİ.

**4- Böbrek hastalıklarına sekonder:** Renal tübüler asidoz, Bartter ve Gitelman sendromları, renal selim glikozüri, kronik böbrek yetmezliği, postobstrüktif diürez.

## DİABETES İNSİPIDUS (Dİ)

İnsipidus, latince (+sapidus) - "tatsız" anlamına gelmekle birlikte Dİ, yüksek hacimde hipotonik, seyreltik, tatsız idrarla karakterize edilir (örneğin; DM - hipertonic ve tatlı idrar anlamına gelir). Poliüri, idrar çıkışının >40 mL/kg/gün veya >3 L/gün olması muhakkaktır.

Dİ'nin dört ana türü vardır:

**1- Dipojenik (psikojenik) Dİ:** Susuzluğun osmoregülasyonunda anormallik mevcuttur. Aşırı miktarda su alınması ile vazopressin salınımının baskılanması sonucunda poliüri oluşur. Etiyolojide, idiyopatik, infiltratif (sarkoidoz), otoimmün (Multipl Skleroz), ilaç ilişkili (lityum), psikojenik polidipsi vardır.

**2- Gestasyonel Dİ:** Normal gebelikte fizyolojik olarak, plazma sodyumu, HCG artışı sonrasında 5 mEq/L azalır. Plasenta vazopressin seviyeleri tarafından üretilen vazopressinaza bağlı artan vazopressin katabolizması, artmış vazopressin üretimine bağlı olarak genellikle normal kalır. Su retansiyonu oluşur, plazma ozmolalitesindeki düşüş 10 mOsm/kg kadar olabilir. Vazopressin salınımı ve susuzluk için ozmotik eşik de paralel olarak azalır.

**3- Santral Dİ (Hipotalamik veya Nörohipofizyal Dİ):** ADH üretimi ve/veya salgısının olmaması nedeniyledir. Kısmi veya tam olabilir. Genellikle idrar hacmi çok yüksektir (>8-10 L). Polidipsi söz konusudur. Hipotalamus ve/veya hipofiz bezinin herhangi bir rahatsızlığı veya yaralanması potansiyel bir nedendir.

**4- Nefrojenik Dİ:** ADH'ye periferik yanıt yoktur. Sporadik, ailesel, X'e bağlı resesif olgular görülebilir. Hastaların V2 reseptörlerinin işlevinde bir eksikliği vardır. Vazopressine böbrek tepkisi, reseptör bağlanmasını, G proteini reseptör bileşiminin aktivasyonunu, su kanalı oluşumunu ve işlevini gerektirir. Yüksek ADH düzeyine rağmen, böbreklerin ADH'ye yanıt verme yeteneğinin kaybı renal Dİ'ye yol açar (Tablo 1).

**Poliürisi olan hastaya yaklaşım:** Ayrıntılı anamnez, sistem sorgusu ve fizik muayene sonrası hastalardan serum elektrolitleri, böbrek fonksiyon testleri, serum osmolaritesi, sabah ilk idrarda bakılan idrar tahlilleri (ozmolarite, dansite, glikoz, elektrolitler), böbrek ultrasonu, plazma ADH ölçümü, kopeptin ölçümü ayırıcı tanı için su kısıtlama testi, desaminoarginin vasopressin (dDAVP) testi ve gereğinde genetik testler istenmelidir.

### Klinik/Laboratuvar Bulgular ve Tanı:

Poliüri, polidipsi ve pollaküri semptomlarının bir arada bulunduğu duruma kısaca 3P denilmektedir. Üç P ile seyreden hastalıkların başında ise DM gelmektedir. Bu hastaları ayıran temel özellik yüksek kan şekeri ile birlikte çoğunlukla var olan glukozüridir. Yine hipopotasemi ve hiperkalsemi gibi elektrolit metabolizması bozukluklarında da 3P bulgusu görülebilir. Yapılacak basit bir elektrolit incelemesi bu hastalıkları da kolayca ayırmamıza yardımcı olur. Ayırıcı tanıya gitmeden önce ilk yapılması gerek tanıyı doğrulamaktır.

- Semptomalar genellikle çok su içme, sık idrara çıkma, inkontinans, noktüri,
- Yirmi dört saatlik idrar miktarının >40 mL/kg bulunması,
- Yirmi dört saatlik sıvı tüketiminin >70 mL/kg olması,
- Normal plazma glukoz düzeyi olması veya glukozüri olmaması,
- İdrar osmolalitesinin <300 mOsm/L.

Yukarıdaki kriterlere göre Dİ tanısı konulan bireylerde bir sonraki aşama ayırıcı tanı yapılarak hastalığın tipinin belirlenmesidir. Hastalığın santral, nefrojenik, gestasyonel veya psikojenik olup olmadığı belirlenir (Tablo 2).

**Tablo 1. Nefrojenik diabetes insipidus nedenleri**

Genetik	Metabolik
X-bağlı res (ADH-V2 res)	Hiperglisemi
Otozomal res (aquaporin-2)	Hiperkalsemi
Otozomal dominant (aquaporin-2)	Hipokalemi
	Protein malnütrisyonu
Edinsel	Renal
İlaçlar	KBY
Lityum	İskemik hasar
Foscarnet	Bozulmuş medüller fonksiyon
Demeclocycline	Çıkış yolu obstrük
Diğerleri	
KBY: Kronik böbrek yetmezliği	



**Tablo 2. Dİ Tablolarının Genel Özellikleri**

	Santral Dİ	Nefrojenik Dİ	Primer Polidipsi	Gestasyonel Dİ
<b>Temel problem</b>	Yetersiz ADH üretimi	ADH'ye yetersiz böbrek yanıtı	Aşırı sıvı tüketimi	Plasental enzimlerle aşırı ADH yıkımı
<b>Sebebi</b>	Konjenital veya edinsel	Konjenital veya edinsel	Anormal susama	Plasental vazopressinaz
<b>ADH düzeyi</b>	Düşük <1 pg/mL	Yüksek >2,5 pg/mL	Düşük/normal	Normal
<b>Hipofiz MR</b>	Tipik spot bright izlenmez	Tipik spot bright belirgindir	Tipik spot bright normal	Tipik spot bright normal
<b>Tedavisi</b>	Desmopressin	Thiazide veya amilorid, indometazin	Eğitim ve psikoterapi	Desmopressin

Dİ: Diabetes insipidus, ADH: Antidiüretik hormon, MR: Manyetik rezonans

Hasta yeterince su içiyorsa poliüriye rağmen hipernatremi gelişmez. Bu durumda tanı amaçlı olarak standart test olan "susuzluk testi" yapılır. Bu test AVP aktivitesinin indirekt değerlendirilmesidir, poliüri nedenleri arasında ayırıcı tanı olanağı da sağlar.

**Susuzluk (Su Kısıtlama) Testi:** Bu test ile su kısıtlamasını takiben uygulanan Desmopressin'e d-DAVP alınan cevap değerlendirilir. Hastanın tiroid fonksiyonunun normal ve adrenal rezervinin yeterli olduğu test öncesinde belirlenmelidir. Desmopressin kullananlarda ilaç testten en az 24 saat önce kesilmeli, testten bir gün önce hastanın su alımı yeterli olmalıdır. Test hastane şartlarında, yakın gözlem altında yapılmalıdır.

**1- Hastanın hazırlanması:** Teste 07:00'da başlanır. Testten 12 saat önce çay, kahve, alkol, sigara kullanımı kesilir. Gece yarısından sabah teste başlayınca kadar alınan su ve çıkarılan idrar miktarı ölçülür. Test sabahı 06:30'da hastaya hafif bir kahvaltı (sadece kuru gıda) verilir.

**2- Dehidratasyona cevap:** Hasta saat başı tartılır, başlangıç vücut ağırlığının %5'ini kaybetmesi halinde test sonlandırılır. Hipotansiyon ve/veya şuur bulanıklığı gelişmesi durumunda test sonlandırılır. Saat başı idrar miktarı ve osmolalitesi ile plazma osmolalitesi ölçülür. Olanak varsa ADH düzeyi ölçülür. Yeterli dehidratasyon olduğunda plazma osmolalitesi >288 mOsm/kg'ın olur. Plazma osmolalitesi düşük ve/veya test sırasında azalıyor ise hastanın su kısıtlaması yetersizdir.

**3- Eksojen Vazopressin'e cevap:** Plazma osmolalitesi >300 mOsm/kg (serum sodyum >145 mEq/L), ardışık iki idrar osmolalitesi stabil kalırsa (aradaki fark %10 üzerinde değilse) veya hasta vücut ağırlığının %3'ünü kaybederse plazma osmolalitesi, sodyum ve Arginin vasopressin (AVP) düzeyi için kan alınarak Desmopressin 2 µg i.m veya 10 µg intranasal uygulanır. Takiben 2 saat boyunca saat başı idrar volümü ve osmolalitesi ölçülür. Desmopressin sonrası idrar osmolalitesinde artış %100'den fazla ise komplet santral Dİ, %15-50 ise parsiyel Dİ olarak yorumlanır. Test sonlandırıldığında yeme ve içme serbest bırakılır. Özellikle uzun süredir poliürisi olan hastalarda böbreğin konsantrasyon

yeteneğinin azalması nedeniyle susuzluk testi yanlış sonuçlar verebilmektedir. Parsiyel santral DM'si olan hastalarda da, özellikle glomerüler filtrasyon azalmışsa, test sırasında normal idrar konsantrasyonu gözlenebilir. Bu durumlar susuzluk testinin tanılama amaçlı doğruluk değerini düşürmektedir. Tanı amaçlı plazma ADH düzeyi ölçülebilir. Ancak teknik olarak stabilite sağlanabilmiş bir test olmadığından hala tam kabul görmüş bir tanı aracı değildir. Son yıllarda, plazma kopeptin düzeyinin tanıda kullanılması ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır. Kopeptin, ADH prohormonunun glikoprotein yapılı c-terminalidir. Pek çok çalışmada Dİ ayırıcı tanısında güçlü bir direkt test olarak kullanılabileceği gösterilmiştir.

Normalde posterior hipofiz Manyetik Rezonans incelemede T1 sekansta hipofizin arkasında parlak bir nokta olarak görülür. Bu bulguya spot bright adı verilir. Santral Dİ olgularında bu çoğunlukla izlenmez. Nefrojenik Dİ olgularında ise daha belirgin olarak görülürken, gestasyonel Dİ ve primer polidipsili hastalarda ise normal olarak izlenirler.

### Dİ Tedavisi

Tedavide en önemli adımlar, sıvı kaybının karşılanması, santral Dİ'de eksik olan hormonun yerine konulması ve altta yatan sebebin düzeltilmesidir. Akut hayatı tehdit eden sıvı elektrolit bozukluğu öncelikle tedavi edilir. Daha sonra yukarıda geniş olarak verilen etiyolojik faktörler açısından hastalar dikkatle incelenerek öncelikle hastalığın sebebi bulunmaya çalışılmalıdır. Eğer bulunan etiyolojik sebep tedavi edilebilir bir durum veya kesilmesi mümkün olan bir ilaç ise bu seçenek hızla değerlendirilmelidir. Tedavi seçenekleri santral Dİ için eksik olan ADH'ü yerine koyma iken, nefrojenik olanda etiyolojik sebebin tedavisi dışında seçenekler kısıtlıdır.

**Santral Dİ tedavisi:** ADH plazma yarı ömrü 5-10 dk gibi oldukça kısa olduğundan tedavi amacıyla onun sentetik analogu olan dDAVP desmopressin kullanılmaktadır. V2 reseptörleri için spesifik etkileri olan bir maddedir ve oral, nazal ve parenteral formları bulunmaktadır.



Akut başlangıçlı santral Dİ çoğunlukla nöroşirurjik girişimler ve travmalar sonrası ortaya çıkar. Çoğunlukla geçici bir durumdur. Ayrıca geçici Dİ atağını uygunsuz ADH sendromu (UADHS) tablosu izleyebilir. Bu nedenle bu tipte hastalar yakın klinik gözlem altında tutulmalı, sık aldığı çıkardığı takibiyle serum ve idrar osmolalitesi ve elektrolit dengesi açısından izlenmelidir. Girişim veya travmayı takip eden 2-3 gün içinde gelişir ve ciddi, hayatı tehdit eden hipernatremi gelişebilir. Sıvı açığı hesaplanarak düzeltilmeli ve desmopressin kullanılarak üriner sıvı kaybı kesilmelidir. Bu durum geçici olabilir, UADHS gelişerek tersine dönebilir ve sonrasında yeniden kalıcı Dİ gelişebilir. Bu trifazik tablo çoğunlukla posterior hipofizi de içine alan cerrahi girişimler veya hipotalamo-hipofizer bağlantının hasarlanması sonrasında gelişir.

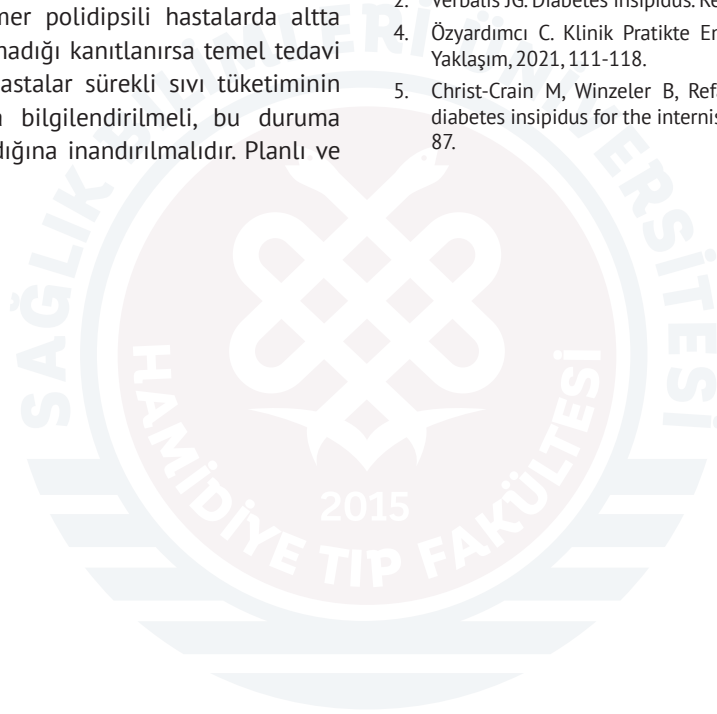
**Primer polidipsi tedavisi:** Primer polidipsili hastalarda altta yatan organik bir bozukluk olmadığı kanıtlanırsa temel tedavi eğitim ve psikoterapidir. Bu hastalar sürekli sıvı tüketiminin zararlı olabileceği konusunda bilgilendirilmeli, bu duruma yol açan bir hastalıkları olmadığına inandırılmalıdır. Planlı ve

kademeli bir tedavi planı ile hastalar rahatlatılmalı, gerektiğinde uzman psikolog ve psikiyatristlerden yardım alınmalıdır.

**Nefrojenik Dİ tedavisi:** Nefrojenik Dİ'de tedavinin temeli altta yatan sebebin bulunarak tedavi edilmesi (hipokalemi, hiperkalsemi gibi) ve bu duruma yol açabilen ilaçların mümkünse kesilmesidir. Tedavisi mümkün olmayan durumlar veya genetik olarak ADH reseptöründe ve aquaporin kanallarında kalıcı eksiklik bulunan hastalarda tiazid ve amilorid gibi diüretikler, indometazin gibi bir anti-inflamatuvar ajanla birlikte kullanılabilir.

## KAYNAKLAR

1. Lindholm J. Diabetes insipidus: historical aspects. Pituitary. 2004;7:33-38.
2. Verbalis JG. Diabetes insipidus. Rev Endocr Metab Disord. 2003;4:177-185.
4. Özyardımcı C. Klinik Pratikte Endokrinolojik ve Metabolik Hastalıklara Yaklaşım, 2021, 111-118.
5. Christ-Crain M, Winzeler B, Refardt J. Diagnosis and management of diabetes insipidus for the internist: an update. J Intern Med. 2021;290:73-87.



# POLLAKÜRİ VE NOKTÜRİ

Prof. Dr. Numan Görgülü

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

## GİRİŞ VE TANIM

Pollaküri, günde 5 kereden daha fazla idrar yapmadır. Sağlıklı bir insan günde 4-5 defa idrar yapar. Pollaküri genellikle dizüri, yani ağrılı idrar yapma, acil idrar yapma ihtiyacı (urgency) ve idrarın hepsini boşaltamama hissi ile birlikte bulunur.

Noktüri, kişinin idrar yapmak için, öncesi ve sonrası uyku ile devam eden gece bir ya da daha fazla uyanıp kalkmasıdır. Noktüri sayısı arttıkça yaşam kalitesi bozulur. Noktürnal idrar üretimi, en fazla işlenen hacmi aşarsa (noktüri indeks>1) kişinin idrar için kalkması zorunlu olur.

## EPİDEMİYOLOJİ

İleri yaşta prevalansı artar, her iki cinstede eşit görülür.

## ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Mesanenin normal kapasitesi 400 mL'dir. Miksiyondan sonra mesane tam boşalmamışsa ve içinde hala idrar varsa buna rezidüel idrar adı verilir. Rezidüel idrar nedeniyle mesane kapasitesi azalacağından miksiyondan kısa bir süre sonra tekrar idrar yapma gereksinimi duyulur. Sistitte mesanenin inflamasyonu ve irritasyonuna bağlı pollaküri görülür. Bundan başka, mesaneye dıştan bası veya mesane duvarındaki tümör veya inflamasyonla mesanenin hacmi azalacağından az miktarda idrar bile mesaneyi hemen doldurur ve sık miksiyona yol açar. Noktüri, gece idrar oluşumundaki artma ile fonksiyonel mesane kapasitesi arasındaki dengesizlikten kaynaklanır. Sıvı alımına normal yanıt olarak ortaya çıkmasının yanı sıra sıvı düzenlemesindeki bozulma (azalmış arjinin-vazopressin düzeyi gibi), mesane işlev bozukluğu (aşırı aktivite ya da maligniteler gibi), diüretik veya aşırı kafein alımı ya da genel tıbbi hastalıkların varlığı da gece idrar üretiminde artışa neden olabilir.

Pollaküride 24 saatlik idrar miktarı normal veya normalden biraz fazla olabilir. Ancak poliüri nedeniyle sık idrar yapmayı anlatmak için bu terim kullanılmaz. Pollaküride idrar sıklığı artmış ve her defasında az miktardadır. Noktüri, gece idrara çıkmadır. Poliüri, 24 saatte 40 mL/kg'den fazla idrar çıkarılmasıdır. Yetmiş kg'lık bir erişkinin 2800 mL'den fazla idrar çıkarması poliüridir.

Pollaküri ve noktürinin birlikte görüldüğü hastalıklar şunlardır:

1) Mesane ve idrar yollarına ait nedenler

- Üriner enfeksiyonlar
  - Üriner sistem taşları
  - Tümörler (prostat büyümesi, prostat ve mesane kanseri, mesaneye baskı yapan kitleler)
  - Üretra darlıkları
  - Mesane hacmini küçülten hastalıklar (kontrakte mesane)
- Nörolojik sebepler (nörojen mesane, aşırı aktif mesane):
  - Sistemik hastalıklar
    - Diabetes mellitus
    - Diabetes insipidus
    - Kronik böbrek yetersizliği
    - Kalp yetersizliği
  - Psikojenik sebepler
  - İlaçlar

## PATOLOJİ VE KLİNİK

### 1) Mesane ve İdrar Yollarına Ait Nedenler

**a. Üriner enfeksiyonlar:** Sistit, pollaküriye en sık neden olan enfeksiyondur. Hem akut, hem de kronik sistitte pollaküri ile birlikte noktüri de söz konusudur. Sistitlerde en sık etken mikroorganizma *Escherichia coli*'dir. Genital akıntıyla birlikteyse Chlamydia, Trichomonas veya Herpes virüsler etken olabilir. Sistit kadınlarda daha sıktır, çünkü üretra mesafesi daha kısadır. Erkeklerde olduğu zaman enstrümentasyon veya obstrüksiyon gibi altta yatan bir neden olmalıdır.

**b. Üriner sistem taşları:** Mesane ve üreter alt uç taşları irritasyon ve obstrüksiyon nedeniyle pollaküri ve noktüri sebebi olabilir. Taşa bağlı enfeksiyon olduğunda semptomlar daha fazla olur.

**c. Tümörler (prostat büyümesi, prostat ve mesane kanseri, mesaneye baskı yapan kitleler):** Prostatın hem selim (benign prostat hipertrofisi), hem de habis (prostat kanseri) büyümelerinde ileri evrede ve mesane kanserlerinde dizüri ile birlikte pollaküri ve noktüri olur. Bu tümörlerin mesane mukozasını irritasyonu, idrar akımını engellemesi ve mesanede işemeden sonra artık idrar kalması pollaküri ve dizürinin nedenidir. Mesaneye baskı yapan dev miyomlar ve gebelik de mesane hacmini azaltarak pollaküri ve dizüri sebebi olabilir.

**d. Üretra darlıkları:** Üretrada kronik enfeksiyon, tümör ve travmalar (sonda takılması, kazalar) üretra darlığına neden

olabilir. Bu durumda pollaküri, genellikle dizüri ve idrar akışında yavaşlama ile birlikte dir.

**e. Mesane hacmini küçülten hastalıklar (kontrakte mesane):** Mesanenin tbc gibi kronik enfeksiyonlarında ve mesaneye radyoterapi uygulaması sonrasında mesane fibrotik kalır ve küçülür. Bu hastalarda pollaküri, noktüri ve dizüri görülür.

**2) Nörolojik Sebepler (Nörojen Mesane, Aşırı Aktif Mesane):** Beyin ve medulla spinaliste işeme merkezi ve işemeyle ilgili sinirsel yollarda hasarlar (tümör, inme, Parkinson, demans, travmalar, ameliyatlar) mesanenin depolama ve boşaltma fonksiyonunu etkileyebilir. İnmelerin akut dönemlerinde ve bazı lezyonlarda mesane kasılamaz ve boşaltma fonksiyonunu yerine getiremez. Bu durum "flask mesane" olarak bilinir. Bu durumlarda mesane hacmi çok büyümüştür, hasta işeyemez. Taşma şeklinde inkontinans görülür.

Bazı lezyonlarda mesane spastiktir, yani mesane kasılı durur ve idrar biriktirilemez. Bunlarda idrar kaçırma, pollaküri ve noktüri görülebilir. Nörojenik spastik mesanede, istemsiz detrüör kas kontraksiyonları ile çok sık istemsiz idrar yapma söz konusudur. Bu tabloya beyin kökü üzerindeki demans, Parkinson, vasküler olaylar gibi durumlar veya travma, disk hernisi gibi medulla spinalis hasarı yapan patolojiler yol açabilir.

Aşırı aktif mesane, mesanenin dolun fazındayken olması gereken detrüör kasılmalarının meydana gelmesi ve işeme ihtiyacının ortaya çıkması ile karakterize bir durumdur. Aşırı aktif mesane tanısı için başka sebeplerin ekarte edilmesi gerekir.

### 3) Sistemik Hastalıklar

**a. Diabetes mellitus:** Diyabet, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren kronik bir metabolizma hastalığıdır. Hiperglisemi, pollaküri ve noktüriye neden olur. Uzun süren diyabette yıllar içerisinde mikrovasküler ve nörolojik komplikasyonlar nedeniyle mesanenin depolama ve boşaltma fonksiyonu etkilenerek nörojenik mekanizma ile ve ayrıca, kronik böbrek yetersizliği oluştuğunda, erken fazlarda idrar miktarının artmasına bağlı olarak pollaküri ve noktüri oluşur.

**b. Diabetes insipidus:** Antidiüretik hormon eksikliğine bağlı oluşan diabetes insipidusta idrar miktarı çok aşırı arttığından pollaküri ve noktüri meydana gelir.

**c. Kronik böbrek yetersizliği:** Kronik böbrek yetersizliğinin terminal döneminde idrar miktarı azalır. Ancak başlangıç döneminde böbrek idrar miktarını artırarak fonksiyonunu yerine getirmeye çalıştığından pollaküri ve noktüri olur.

**d. Kalp yetersizliği:** Kalp yetersizliğinde akciğer bazalinde gündüz biriken sıvı yatınca dolaşıma katılarak atılır. Bu nedenle daha çok pollaküri olmadan noktüri söz konusudur.

**4) Psikojenik Sebepler:** Nörotik kişilerde diğer nöroz semptomlarına ek olarak pollaküri de görülebilir. Bu hastalarda

linik ve laboratuvar testleri normaldir. Pollaküriyi nöroza bağlamak için tetkiklerin normal olduğunu göstermek gereklidir. Bu hastalarda noktüri görülme ihtimali daha azdır.

**5) İlaçlar:** Diüretik ilaçlar idrar miktarında artmaya neden olarak pollaküri ve noktüriye neden olur.

## RADYOLOJİ

Pollaküri ve noktüri yapan hastalıkların tanısında üriner sistem ultrasonografisi (USG) (mesane maksimum kapasitesi ve rezidüel idrar tespiti ile birlikte) yapılmalıdır. Ayrıca, ayırıcı tanıdaki hastalığa özel görüntülemeler yapılabilir. USG ile mesane taşları, kontrastsız bilgisayarlı tomografi ile üreter alt uç taşları tespit edilebilir. Bunun dışında prostat büyümesi, prostat ve mesane kanseri, mesaneye baskı yapan kitleler de USG'yle tespit edilebilir. USG ile işedikten sonra kalan idrar (rezidüel idrar) bazı hastalarda artmış bulunabilir.

Üretra darlıklarının kesin tanısı üretrografi veya üretroskopi ile konulur. USG'de rezidüel idrar artmıştır. Mesane hacmini küçülten hastalıklarda (kontrakte mesane) USG'de mesanenin maksimum hacmi küçük tespit edilir.

Kronik böbrek yetersizliğinde USG'de böbrek boyutlarında küçülme, parankim ekosunda artma tespit edilebilir. Kalp yetersizliğinde telegrafide kalp-toraks indeksi artmış bulunabilir.

## LABORATUVAR BULGULARI

Tam idrar tahlili ve biyokimya bakılmalıdır. Ayrıca ayırıcı tanıdaki hastalığa özel tetkikler istenebilir. Üriner sistem enfeksiyonları ve taşlarında, prostat büyümesi, prostat ve mesane kanseri ve mesaneye baskı yapan kitlelerde tam idrar tahlilinde piyüri ve/veya hematüri tespit edilebilir. Prostat kanserlerinde kanda PSA testi yüksek olabilir.

Diabetes mellitus tanısı kanda glukoz ve HbA1c yüksekliği ile konur. Tam idrar tahlilinde glukozüri tespit edilebilir. Diabetes insipidusta tam idrar tahlilinde dansite düşük ve serum antidiüretik hormon düzeyi düşük bulunur. Kronik böbrek yetersizliğinde kanda kreatinin, potasyum ve fosfor düzeyi yüksek bulunur.

## AYIRICI TANI

### 1) Mesane ve İdrar Yollarına Ait Nedenler

**a. Üriner enfeksiyonlar:** Akut sistit, akut başlangıçlıdır. Pollaküriye dizüri, urgency ve bazen hematüri eşlik eder. Kronik sistitte semptomlar daha hafif olmakla beraber sık tekrarlar ve süreklidir.

**b. Üriner sistem taşları:** Üreter alt uç taşlarında ana semptom kolik ağrıdır. Buna, pollaküri ve mikroskopik veya makroskopik hematüri eşlik eder. Mesane taşlarında pollaküriye dizüri, urgency, hematüri ve kesik kesik işeme eşlik eder.

**c. Tümörler (prostat büyümesi, prostat ve mesane kanseri, mesaneye baskı yapan kitleler):** Pollaküri ve noktüri, dizüri ile beraberdir. Ayrıca, kesik kesik işeme ve idrarın tam boşalamama hissi tespit edilebilir.

**d. Üretra darlıkları:** İdrar akım hızı ve çapının azalması ile karakterizedir. Pollaküri ve dizüri mesanenin tam boşalamama hissi ile beraberdir.

**e. Mesane hacmini küçülten hastalıklar (kontrakte mesane):** Aşırı pollaküri ve noktüri kronik bir haldedir. Bu hastalarda kronik mesane enfeksiyonları, mesane ameliyatları, radyoterapi gibi durumlar hakkında bilgi edinilebilir.

**2) Nörolojik Sebepler (Nörojen Mesane, Aşırı Aktif Mesane):** İşeme semptomları yanında nörolojik hastalığa ait semptomlar (inme, parazi, paraliziler, demans, Parkinson vb.) tespit edilebilir.

### 3) Sistemik Hastalıklar

**a. Diabetes mellitus:** Pollaküri ve noktüri, polidipsi ve ağız kuruluğu ile beraberdir.

**b. Diabetes insipidus:** İdrar miktarının litrelerce olması ile karakterizedir.

**c. Kronik böbrek yetersizliği:** Hastalığın başlangıç döneminde solukluk, halsizlik ve yorgunluk semptomları eşlik eder. Erken fazlarda genellikle muayene bulgusu tespit edilmez. Kronik böbrek yetersizliğinin ileri dönemlerinde inspeksiyonda deride solukluk, Kussmaul solunumu, hipervolemiye bağlı oskültasyonda bilateral akciğer bazallerinde ince raller, oskültasyonda kalpte S3, palpasyonla pretibial bölgede ödem saptanabilir.

**d. Kalp yetersizliği:** Noktüri, dispne ve öksürük ile beraberdir. Akciğerlerde staz bulguları, kalpte S3 sesi, alt ekstremitelerde veya yatan hastalarda sırtta ve belde ödem tespit edilebilir.

**4) Psikojenik Sebepler:** Anksiyete ve depresyon gibi ruhsal durumlara ait semptomlar tespit edilebilir.

**5) İlaçlar:** İlaç kullanma anamnezi elde edilebilir.

## TEDAVİ VE PROGNOZ

Pollaküri ve noktürinin sebebine yönelik tedavisi yapılmalıdır. Sebebe yönelik tedavi yanında sıvı alımı ve uyku kalitesi ile ilgili semptomatik tedaviler yapılabilir. Genel olarak noktüri tedavisinde uyku kalitesini etkileyen yaşam tarzı düzenlemesi yapılır. Düzenli yatma zamanı, optimum oda ve yatak ısı, yeterli aydınlatma ve ses kontrolü, hafif egzersiz, varsa ağrı ve öksürüğün tedavisi etkin önlemlerdir. Noktüri yapan kardiyovasküler hastalıklar, endokrin bozukluklar ve renal yetersizliğin tedavileri düzenlenirken idrar üretimini artıran ilaçların verilmiş zamanı iyi planlanmalıdır.

Vücuttaki sıvının yönetilmesi amacıyla hastanın total sıvı alımı düzenlenmelidir, kafein, alkol ve akşam sıvı alımının kısıtlanması noktürnal idrar üretimini azaltır. Öğleden sonra alt ekstremitte elevasyonu, ödeme sebep olan sıvının dolaşıma geri dönmesine yardımcı olur. Diüretik ile alfa bloker kombinasyonu noktürnal poliüriyi azaltabilir.

Bunun dışında pollaküri ve noktüriye neden olan esas hastalık tedavi edilmelidir. Prostat hiperplazisi veya tümörlerinde tedavi operasyondur. Sistitte etkene yönelik uygun antimikrobiyal tedavi verilir. Üriner sistem taşlarında tedavi cerrahidir. Diabetes mellitusta diyetle birlikte oral antidiyabetik ve/veya insülin tedavisi verilmelidir. Diabetes insipidusta Desmopressin verilir. Kronik böbrek yetersizliğinde etiyojiye göre hipertansiyon ve diyabet kontrolü, eritropoetin, sodyum bikarbonat ve fosfor bağlayıcı ajanlar verilir. Hasta, son dönem böbrek yetersizliğinde ise renal transplantasyon veya diyaliz yapılır. Kalp yetersizliğinde, ACEİ veya ARB, beta bloker ve diüretikler verilir.

## KAYNAK

Sever MŞ. Üriner sistem hastalıklarında semptom ve bulgular. 3. baskı, Kayı A, Molvalılar S, editörler. İç Hastalıkları (Semiyoloji), İstanbul, Alfa Basım Yayım; 2001:519-523.

# HEMATÜRİ

Prof. Dr. Mürvet Yılmaz

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

## GİRİŞ VE TANIM

Hematüri idrarda kan görülmesidir. Rutin idrar tahlillerinde sediment incelenmesinde her büyük büyütme alanında 1-2 eritrosit bulunması normal kabul edilir. Eritrosit sayısı her büyük büyütme alanında 3'ten fazla ise kesinlikle patolojiktir.

Hematüri değerlendirilmesinde değişik yaklaşımlar kullanılabilir. Makroskobik, mikroskobik, ağrılı-ağrısız, pıhtılı-pıhtısız, persistan-intermittan, glomerüler-non-glomerüler, total-inisyal-terminal, izole hematüri gibi değişik şekillerde hematüri sınıflaması yapılabilir.

**Makroskobik hematüri:** İdrarda gözle görülecek derecede renk değişikliği (kırmızı ve tonlarında) olmasıdır. İdrar renginin değişmesi için 1000 mL idrara, 1 mL kan karışması yeterlidir. Kanın açık renkli olması kanamanın yeni olduğunu ve alt üriner sistemden geldiğinin, kanın koyu olması kanamanın beklemiş olduğunu veya üst üriner sistemden geldiğinin belirtisi olabilir.

**Mikroskobik hematüri:** İdrarda gözle görülür değişiklik olmaksızın 3 örnekten 2'sinde mikroskobik incelemede veya dipstick testi ile normalden fazla kan hücreleri görülmesidir.

**Ağrılı hematüri:** İdrarda kana eşlik eden idrar yaparken veya istirahatte ağrı, sancı olmasıdır. Sistit, prostatit gibi enfeksiyonlarda, taş hastalıklarında ve renal infarkta hematüri ağrılı olabilir.

**Ağrısız hematüri:** İdrarda kan olmasına rağmen ağrı olmamasıdır.

**Pıhtılı hematüri:** İdrarda kanama ile beraber pıhtıların olmasıdır. Taş ve tümörlerde pıhtı görülebilir. İdrarda pıhtı görülmesi halinde ilk planda kanserler akla getirilmelidir.

**Pıhtısız hematüri:** İdrarda kanama olmasına rağmen pıhtı olmamasıdır. Glomerül kaynaklı hematürilerde pıhtı olmaz.

**Persistan/intermittan hematüri:** Hematürinin incelenen tüm idrar örneklerinde saptanması durumunda persistan, yalnızca bazı örneklerde bulunması halinde intermittan hematüriden söz edilir.

**Total hematüri:** İdrarın tamamının kanlı olmasıdır. Mesane ve üst üriner sistem kanserlerinde genelde total hematüri olur.

**İnisyal hematüri:** İdrarın ilk kısmında kan olmasıdır. Üretra ve mesane boynundaki kanserlerde inisyal veya terminal hematüri olabilir.

**Terminal hematüri:** İdrarın son kısmında kan olmasıdır. Bazı mesane boynu tümörlerinde, prostat tümörlerinde ve sistitte terminal hematüri olabilir.

**İzole hematüri:** Mikroskobik hematüri dışında herhangi bir bulgu yoktur.

İdrarın kırmızı-kahverengi renkte olması gross hematürüyi düşündürmekle birlikte hemoglobinüri, miyoglobinüri, çeşitli yiyecekler (pancar, bakla, böğürtlen gibi), ilaçlar (fenolfitalein, laksatifler, piridyum, fenotiazinler, rifampisin, klorokin, sülfosalazin, fenitoin vb.) ve porfirinin de bu renk değişikliğinden sorumlu olabileceği hatırlanmalıdır. Bu nedenle gross hematüri mutlaka dipstick ve mikroskobik inceleme ile doğrulanmalıdır.

## EPİDEMİYOLOJİ

Hematüri poliklinikte ve acil serviste en sık görülen başvurulardan biridir. Asemptomatik hematürinin semptomatik hematüriye göre çok daha yaygın olduğu düşünülmektedir. Dipstick ve mikroskopinin kullanıldığı toplum taramalarında mikroskobik hematüri görülme sıklığı %2,4 ile 31,1 arasında değişmektedir. Olguların yaklaşık %50'sinde bir neden tespit edilebilir.

## ETİYOLOJİ

Hematüri bir böbrek hastalığının veya renal pelvisten distal üretraya kadar olan üriner yolun herhangi bir bölgesindeki lezyonun bulgusu olabileceği gibi, böbrek veya üriner sistemi tutan sistemik bir bozukluğun belirtisi de olabilir. En sık görülen nedenler mesane ve prostat kaynaklı enfeksiyonlar ve inflamasyonlardır. Taş, tümörler, glomerüler hastalıklar sık görülen diğer nedenlerdir.

Hematüri nedenleri başlıca glomerüler ve non-glomerüler nedenler olarak sınıflandırılabilir. Non-glomerüler hematüri sebepleri üriner sistem tümörleri, üriner sistem enfeksiyonları, üriner sistem taş hastalığı, genito-üriner sistem travmaları ve kanama diyatezi, hemofili gibi diğer nedenlerdir.

## PATOFİZYOLOJİ

Hematürinin patofizyolojisi etiyolojiye göre değişir. Örneğin; glomerüler kökenli hematüri, inflamatuvar veya immünolojik



süreçlerin neden olduğu glomerüler bazal membranın bütünlüğündeki yapısal bir bozulmanın sonucu olabilir. Kimyasallar böbrek tübüllerinde toksik bozulmalara neden olabilirken taşlar genitoüriner sistemde mukozal yüzeylerin mekanik aşınmasına neden olarak hematüriye neden olabilir.

## KLİNİK

### Glomerüler Hastalıklar

Glomerüler hastalıklarda hematüri genellikle mikroskopik olmakla beraber bazı akut glomerulonefritlerde makroskopik hematüri de olabilir. Makroskopik olduğunda idrar koyu çay, yıkanmış et suyu ya da kola rengindedir. Glomerüler hematüriyi en iyi ortaya koyan bulgulardan biri proteinürüdür. Özellikle 1 g/gün'den daha fazla olan proteinüri, hematürinin glomerüler nedeni olduğunun güçlü bir kanıtıdır. İdrar sedimentinde eritrosit silendirlerinin bulunması glomerüler kanama lehine değerlendirilmelidir. Bununla birlikte, eritrosit silendirlerin yokluğu glomerüler hematüriyi dışlamaz (Tablo 1).

**Tablo 1. Glomerüler hematüri ile non-glomerüler hematüri ayırımı**

Glomerüler Hematüri	Non-glomerüler hematüri
Makroskopik ise koyu çay/yıkanmış et suyu/kola rengindedir. Proteinüri 500 mg'nin üzerindedir. Dismorfik eritrositler mevcuttur. Eritrosit silendirleri bulunabilir. Pıhtı yoktur	Makroskopik ise kırmızı-pembe renklidir. Proteinüri 500 mg'nin altındadır. Eritrosit morfolojisi normaldir. Eritrosit silendirleri yoktur. Pıhtı olabilir

İdrar sedimentinde eritrosit morfolojisinin değerlendirilmesi hematüri nedeninin belirlenmesinde yardımcı olabilir. Non-glomerüler kanamalarda eritrositler periferik yaymada olduğu gibi uniform ve yuvaraktır. Glomerüler hastalıklarda ise dismorfik bir görünüme sahiptirler. Özellikle akantositlerin glomerüler hematüriyi öngörücü değerinin çok yüksek olduğu bildirilmektedir. Eritrosit hasarı, bu hücrelerin hem hasarlı glomerüler bazal membrandan geçerken uğradığı hasardan hem de tübüllerden ilerlerken maruz kaldığı ozmotik hasardan kaynaklanmaktadır.

Glomerüler hematüride dizüri ve idrarda pıhtı yoktur. Glomerüler böbrek hastalıklarında ödem beklenen bulgulardandır. Ödem özellikle göz kapaklarında ve pretibial bölgede bulunur. Akut nefritik sendromun önemli bir bileşeni hipertansiyondur. Bu nedenle hematürisi olan hastalarda kan basıncı ölçümü çok önemlidir. Vaskülitte bağlı glomerüler hematürisi olan hastalarda deride purpurik döküntüler görülebilir.

### Non-glomerüler Hastalıklar

**Üriner sistem tümörleri:** Böbrek kanserlerinde hematüri genellikle mikroskopiktir. Ancak ileri evrelere geldiğinde makroskopik olabilir. İdrarın toplayıcı ve boşaltıcı sistemindeki tümörlerinde ise hematüri genellikle makroskopiktir. Pıhtı içerebilir. Mesane çıkımı ve uretradaki tümörlerde inisial veya terminal hematüri, mesane ve üst sistemde total hematüri beklenir. Üriner sistem tümörlerinden bazılarında da (mesane, prostat ve uretra) tümörün idrar yolunu daraltması veya irritasyonu nedeniyle dizüri, pollaküri eşlik edebilir.

**Üriner sistem enfeksiyonları:** Üriner enfeksiyonlarda ateş mutlaka sorgulanmalıdır. Ateşin varlığı parankimal dokuların enfeksiyonla tutulduğunu gösterir. Bu da ya akut pyelonefrit ya da akut prostatitte olabilir. Akut pyelonefritte hematüri mikroskopiktir. Ateş, yan ağrısı ve dizüri akut pyelonefrite eşlik edebilen semptomlardır. Sistitte pollaküri, dizüri (işerken ağrı, yanma, ani işeme ihtiyacı) görülür. Sistitte ateş olmaz. Uretritler uretral akıntı ve dizüri ile karakterizedir. Sistit ve uretritlerde hematüri birincil semptom değildir.

**Üriner sistem taş hastalığı:** Üriner sistem taşlarında hematüri genellikle mikroskopiktir. Bazen makroskopik hematüri de olabilir. Üst üriner sistemde taşlar üriner sistem obstrüksiyonu yapmışsa kolik tarzı yan ağrısı, mesane taşları obstrüksiyon yapmışsa idrar retansiyonu ve irritasyonuna bağlı olarak dizüri eşlik edebilir.

**Üriner sistem travmaları:** Üriner sistemi etkileyen tüm travma türlerinde travmanın şiddetine ve özelliğine bağlı olarak mikroskopik ya da makroskopik hematüri görülebilir. Sonda takılması sırasında sondanın mukozaya travması neticesinde de hematüri oluşabilir. İdrar retansiyonu olgusunda sonda ile mesanenin boşaltılması sonucunda mesane basıncının ani düşmesi nedeniyle mesane mukozasından kanamalar olabilir.

**Diğerleri (kanama diyatezleri/hemofililer):** Hematüri mikroskopik veya makroskopik olabilir. Ağrı, ateş, dizüri beklenen bulgu değildir. Vücudun başka yerlerinde (diş eti, deri, gibi) kanama ile ilgili bulgular elde edilebilir.

Hematürik hastanın değerlendirilmesinde detaylı bir fizik muayene yapılmalıdır. Polikistik böbrek hastalığında fizik muayenede böbrekler palpasyonla ele gelebilir. Üriner sistem tümörlerinde genellikle muayene bulgusu yoktur. Üriner enfeksiyonlarda muayene bulgusu olarak, pyelonefritlerde böbrek muayenesinde hassasiyet, sistitlerde suprapubik hassasiyet saptanır. Prostatitlerde rektal muayenede prostat hassastır. Üriner sistem taşlarında taşın obstrüksiyon yapma durumuna göre kostovertebral hassasiyet muayene bulgusudur. Mesane boynu ve uretra travmalarında işeme dışında meatustan kan akıntısı olabilir (üretroraji).

## LABORATUVAR BULGULARI

Glomerüler ve non-glomerüler hematüri ayırımında tam idrar tahlili ve proteinüri tayini (24 saatlik idrarda ve spot idrarda) önemlidir. Hematüriyi dökümente etmek ve hematüriye eşlik eden proteinüri, pyüri, silendirler gibi diğer idrar anormalliklerini tespit etmek için tam idrar tahlili yapılmalıdır. Ayrıca hemogram, C-reaktif protein (CRP), sedimentasyon, koagülasyon testleri, INR, kreatinin ayırıcı tanıda yararlı laboratuvar testleridir.

**Üriner sistem tümörleri:** Tanı aşamasında laboratuvar testi gerekli değildir.

**Üriner sistem enfeksiyonları:** Tam idrar tahlilinde idrar mikroskopisinde lökosit fazlalığı, nitrit pozitifliği enfeksiyon bulgusu olarak değerlendirilir. Pyelonefrit ve prostatit gibi ateşle seyreden üriner enfeksiyonlarda lökositöz, CRP yüksekliği bulgusu tespit edilebilir.

**Üriner sistem taş hastalığı:** Tam idrar tahlilinde hematüri bulgusu ve enfeksiyon eklenmişse pyüri bulgusu tespit edilebilir.

**Üriner sistem travmaları:** Tam idrar tahlili ve hemogram yapılmalıdır. Tam idrar tahlili hematüri olup olmadığını gösterir. Hemogram kanamanın derecesini ortaya koyacaktır.

**Diğerleri:** Kanama diyatezleri ve hemofililerde kanama, pıhtılaşma testleri, INR bakılmalıdır. Kanama diyatezlerinde ve hemofililerde bu testlerde anormallikler tespit edilebilir.

## RADYOLOJİ

Semptomun ayırıcı tanısı için öncelikle yapılması gereken görüntüleme tetkikleri ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve direkt üriner sistem grafisidir. Ayrıca ayırıcı tanıdaki hastalığa özel görüntülemeler yapılabilir.

Ultrasonografi ile akut glomerüler hastalıklarda böbrek boyutlarında büyüme, ekoda azalma, kronik olaylarda böbrek boyutlarında küçülme, parankim ekosunda azalma ve kistik hastalıklarda kistlerle ilgili bulgular elde edilebilir. Üriner sistem tümör bulguları ultrasonografide görülebilir. Basit sistit ve uretritte ultrasonografi gerekmez de üriner enfeksiyonun komplike olduğu durumlarda üriner sistem ultrasonografi istenmelidir. Pyelonefritte böbrek boyutlarında büyüme, hidronefroz, perirenal kirlenme ve piyelonefrite yol açabilen taş gibi anormallikler görülebilir. Üriner sistem taş hastalığında ultrasonografi ile taş bulgusu tespit edilebilir. Ancak taşın kesin tanısı kontrastlı bilgisayarlı tomografi ile konulur. Üriner sistem travmalarında ultrasonografi ve/veya bilgisayarlı tomografi istenmelidir. Kanamaya eğilim (hemostaz bozuklukları, ilaç yan etkileri) durumlarında görüntülemelerle tanıyı koyduracak bulgu edinilemez.

## TEDAVİ

Glomerüler tipte hematürisi olduğu düşünülen hastalar mutlaka nefroloji uzmanına gönderilmelidir. Böbrek biyopsisi yapılarak tedavi planlanır. Üriner sistem tümörleri, taş hastalığı ve travmatik kanamalarda ise hasta tedavi için üroloji uzmanına yönlendirilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Taşçı Aİ, Yılmaz M. Hematüri. In: Kumbasar A, Tuğun AK, Yıldız A ve ark. Semptomlar ve klinik durumlar. İstanbul:Nobel Tıp Kitabevi, 2019:417-424.
2. Gökalp C, Duman S. Hematüriye yaklaşım. In: Afşar B, Akar H, Akı FT, et al. Türk nefroloji derneği nefroloji kitabı. Ankara: Akademisyen Kitabevi, 2021:129-135.

# TETANİ

Prof. Dr. Zeynep Karaali

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

## GİRİŞ

Tetani, kas krampları, spazmlar veya titremeye tanımlanan bir belirtidir. Kasların sürekli tekrarlanan bu hareketleri, kasların kontrol edilemeyen şekilde kasılmasıyla oluşur. Ellerde, ayaklarda kasılmalar (carpo-pedal spasm), kramplar, bölgesel uyuşukluk şeklinde hafif belirtilerle prezente olabileceği gibi, şiddetli olgularda laringospazm, yaygın kas krampları, nöbetler hatta miyokard disfonksiyonu görülebilir. Tetaniye bağlı kas krampları uzun süreli ve ağrılı olabilir.

## ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Tetani iyonize kalsiyumun düşmesiyle, periferik sinirlerin uyarılabilirliğinin artışı sonucu oluşur. Düşük kalsiyumlu diyet, gebelik ve laktasyon önemli presipitan faktörlerdir.

## PATOLOJİ

Akut hipokalsemi periferik nöromusküler irritabiliteyi direkt olarak artırır. Tetani serum iyonize kalsiyumu 4,3 mg/dL (1,1 mmol/L), total serum kalsiyumu 7,0-7,5 mg/dL'nin (1,8-1,9 mmol/L) altına düşmedikçe yaygın değildir.

## KLİNİK

Tetanide belirtiler aşikar ise manifest tetani, ancak mekanik, elektrik ve kimyasal uyarılarla ortaya çıkarılıyorsa gizli (latent) tetani olarak adlandırılır. Latent tetaniyi ortaya çıkarmak için iki test yapılabilir (Şekil 1). Bunlardan birisi olan Trousseau belirtisi için tansiyon aletinin manşonu sistolik kan basıncının 20 mmHg üzerine kadar şişirilerek 3 dakika beklenir. Eğer karpal spazm oluşursa test pozitif olarak kabul edilir. Diğer test Chvostek belirtisi olup, kulak memesinin 2 cm önünde, zigomanın hemen altında fasyal sinire parmakla veya refleks çekici ile vurularak yapılır. Ağız dudak birleşkesinde bir çekilme olursa latent tetani var demektir. Ağır olgularda tüm yüzün o yarısı çekilir. Ancak normal insanların %10-25'inde de hafif bir çekilme olabilir.

Semptomlar tipik olarak ağız çevresi ve ekstremitelerde uyuşukluk ile başlar. Daha sonra özellikle ekstremitelerde kas krampları oluşur. Baş parmak abduksiyona geçerken

metakarpofalangeal eklemlerde fleksiyon, interfalangeal eklemlerde ektansiyon, el bileğinde fleksiyon görülür. Bu durum ebe eli olarak adlandırılır (Şekil 1). Kramplar ağrılı olabilir ve birkaç dakikadan birkaç saate kadar sürebilir.

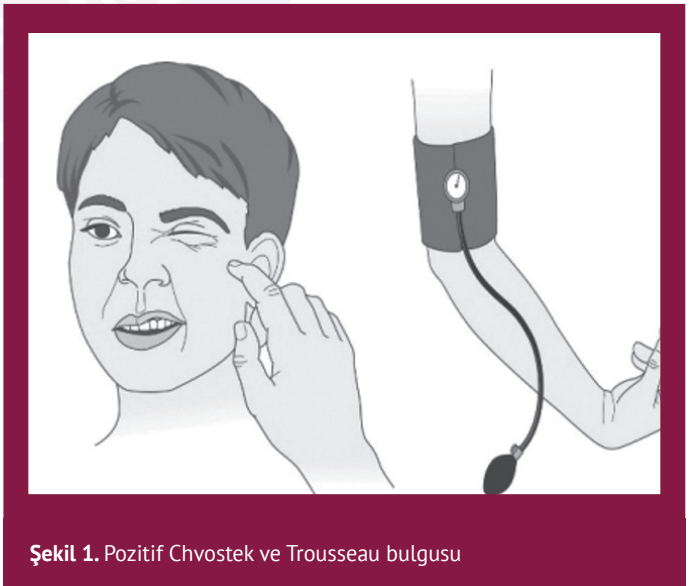
Tetani, etiolojisinde yer alan hipokalseminin derecesine ve gelişme hızına göre klinik hafif bulgulardan kalp yetmezliğine, yüz ve boyun kasları etkilenecek laringeal spazmla solunum yolunun obstrüksiyonuna, bilinç kaybına, epileptik nöbet hatta ölüm şeklinde karşımıza çıkabilir. Epileptik nöbetler özellikle çocuklarda ortaya çıkabilir.

## RADYOLOJİ

Semptomun tanı koydurucu spesifik radyolojik bulgusu yoktur.

## LABORATUVAR BULGULARI

Semptomun ayırıcı tanısı için öncelikle yapılması gereken laboratuvar testleri kalsiyum, magnezyum, fosfor, potasyum, parathormon, üre, kreatinin, alkalen fosfataz, kan gazı değerlendirmesidir. Ayrıca ayırıcı tanıdaki hastalığa özel laboratuvar testleri yapılabilir.



Şekil 1. Pozitif Chvostek ve Trousseau bulgusu

## AYIRICI TANI

Semptomun ayırıcı tanısındaki hastalıklar nedene göre sınıflandırılabilir.

### I. Hipokalsemik Durumlar

1. Hipoparatiroidizm,
2. D vitamini eksikliği,
3. İlaç yan etkileri,
4. Alkaloz,
5. Diğer nedenler (böbrek yetersizliği, yenidoğan metabolik bozukluklar, osteomalasi, akut pankreatit, massif kan transfüzyonu).

### II. Hipomagnezemik durumlar (kronik ishal, malabsorpsiyon sendromu, ince bağırsak rezeksiyonu veya bypassı, kronik alkolizm).

#### I. Hipokalsemik Durumlar

**1. Hipoparatiroidizm:** Paratiroid bezlerinin yeterli hormon sentez edememesi ya da nadiren parathormon reseptör direnci nedeni ile gelişir. Cerrahi, otoimmünite, radyasyon, metastaz ve ağır metallerin depolanmasına bağlı paratiroid hücrelerinin hasarlanması sonucu, ayrıca, paratiroid hormonun sentezlenmesinde ko-faktör olarak rol alan magnezyumun şiddetli eksikliği durumlarında da hipoparatiroidizm gelişebilir. Boyun bölgesine uygulanan cerrahi, özellikle de total tiroidektomiler, boyun disseksiyonları sırasında paratiroid bezlerin tamamen çıkarılması, hasarlanması veya vaskülarizasyonunun bozulması sonucu edinsel hipoparatiroidizm oluşabilir. Hipoparatiroidizm hipokalsemiye yol açtığından, hastalarda hipokalsemi belirti ve bulguları mevcuttur. Tetani görülebilir. Ancak hipokalsemi belirtilerinin varlığı ile serum kalsiyum seviyesi her zaman paralel değildir. Ani gelişen hipokalsemi durumlarında, serum kalsiyum seviyeleri normalin çok az altında olsa bile semptomlar görülebilir. Buna karşın, kronik hipokalsemi durumlarında çok daha düşük serum kalsiyum seviyelerinde bile, hastalarda hiçbir semptom görülmeyebilir.

**2. D vitamini eksikliği:** Yetersiz D vitamini alımı, karaciğer ve böbrek hastalıkları, güneş ışığına çıkmama, antikonvülsif tedavi gibi sebeplerle vitamin D eksikliği gelişir. Vitamin D eksikliği bağırsaktan kalsiyum ve fosfor emiliminin azalmasına, parathormon uyarılmasına ve kemiklerden kalsiyumun mobilize olmasına yol açar. Vitamin D eksikliği giderilmezse serum kalsiyum dengesi korunamayıp hipokalsemi, hipofosfate mi gelişir. Tetani görülebilir. Raşitizm, vitamin D eksikliğine bağlı olarak gelişmekte olan kemik dokusunda büyüme plağındaki mineralizasyon bozukluğu ile karakterize bir hastalıktır. Hipokalsemik konvülsiyon, tetani ve laringospazm nütrisyonel raşitizmin en ağır komplikasyonlarıdır. D vitamini eksikliğine

bağlı gelişen nütrisyonel raşitizm halen gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sağlık sorunudur. Anne sütü ile beslenen ve D vitamini desteği almayan bebeklerde görülebileceği gibi, besinsel eksiklik veya kalsiyum ve D vitamini metabolizmasını bozan durumlarda da görülebilir. Hipokalsemiye bağlı olarak da tetani görülebilir. Vitamin D durumunu değerlendirmek için serum 25 hidroksivitamin D [25(OH)D] düzeyi ölçülmelidir. Serum 25(OH)D düzeyi: >30 ng/mL durumunda yeterli vitamin D düzeyi, 20-30 ng/mL vitamin D yetersizliği, <20 ng/mL vitamin D eksikliği, <10 ng/mL ciddi vitamin D eksikliği kabul edilir. Klinik bulgular vitamin D eksikliğinin derecesi ve süresine bağlıdır. Çoğu hasta asemptomatiktir.

**3. İlaç yan etkileri:** Pek çok ilaç hipokalsemi, hipomagnezemiye neden olarak tetani kliniği ile karşımıza çıkabilir. Osteoporoz tedavisinde kullanılan bifosfanatlar, kalsitonin, denosumab; kemoterapi ajanlarından cisplatin, 5-fluorouracil, leucovorin; immünoşüpre hastalarda özellikle refrakter sitomegalovirüs ve herpes enfeksiyonlarında kullanılan foscarnet, hiperparatiroidizm ve paratiroid karsinomunda görülebilen hiperkalsemi tedavisinde kullanılan sinakalset kontrolsüz kullanımlarında hipokalsemiye neden olarak tetaniye yol açar. Aynı şekilde uzun süreli antiepileptik tedavi alan hastalarda (difenilhidantoin, fenobarbital) hipokalsemi gelişebilir ve tetani görülebilir. Diüretik tedavi, aminoglikozidler, amphotericin B, leishmania tedavisinde kullanılan pentamidin, bir immünoşüpresif ajan olan siklosporin hipomagnezemiye neden olarak tetani sebebi olabilir.

**4. Alkaloz:** Aşırı alkali alımı, sık kusma, hiperventilasyon, hipomagnezemi, hipokalsemi nedeniyle gelişen alkalozda iyonize kalsiyum seviyesi azalarak tetani gelişebilir. Hiperventilasyon, akut veya kronik olabilen vücudun ihtiyacından fazla hızlı, sık nefes alıp vermedir. Öncelikle astım atağı, kalp yetersizliği, pulmoner emboli gibi hiperventilasyona neden olacak sebepler araştırılmalıdır. Hiperventilasyonla gelişen alkalozla birlikte iyonize kalsiyum seviyesi düşerek tetaniye sebep olur.

**5. Diğer nedenler (böbrek yetersizliği, yenidoğan metabolik bozukluklar, osteomalasi, akut pankreatit, massif kan transfüzyonu):** Akut böbrek yetmezliğinde, hipokalsemi fosfat retansiyonuna ve çözünmeyen kalsiyum bileşiklerinin oluşmasına sekonder ortaya çıkabilir. Kronik böbrek yetmezliğinde ise D vitamininin renal hidroksilasyonundaki eksikliğe bağlı olarak kalsiyum seviyeleri düşebilir ve tetaniye neden olabilir.

Yenidoğanda metabolik bozukluklar, çoğunlukla otozomal resesif, nadiren X'e bağlı kalıtım ile gelişen genellikle erken çocukluk olmak üzere her yaşta ortaya çıkabilen biyokimyasal işlevlerde bozukluk ile seyreden hastalıklardır. Hastalık, aşı, besin değişimi sonrası beklenmedik şekilde ortaya çıkan kusma, dalgınlık, iritabilite, konvülsiyon, tetanik kasılmalar, gelişmede duraklama şeklinde ortaya çıkar. Metabolik hastalıklar protein, karbohidrat ve yağ asitlerinin sentezi ya da katabolizması ile



ilgili olaylar sonucu gelişen patolojik tablolardır. Genellikle otozomal resesif kalıtılan bu hastalıklar akraba evliliğinin yüksek oranda olduğu toplumlarda daha sıktır. Yenidoğan döneminden geç çocukluk döneminde, adölesan çağda ya da yetişkin yaşta klinik bulgu verebilir. Metabolik hastalıkların tanısı çoğu kez güçtür. Doğumda sağlıklı olan bebekte semptomsuz bir süre geçtikten sonra beslenme güçlüğü, kusma, letarji, irritabilite, tetanik kasılmalar gibi non-spesifik semptomlar izlenir. Hemen ardından bilinç değişikliği, konvülsiyon, hıçkırık, myoklonus, apneik epizotlar, siklik hareketler, metabolik asidoz ve koma gelişir. Nöbetler tonik, miyoklonik, klonik nöbetler şeklindedir.

Osteomalasi, erişkinlerde yeni oluşan kemik matriksin mineralizasyonunda bozukluk sonucu oluşan, azalmış kemik dansitesi ile karakterli bir hastalıktır. Asemptomatik olabilir ve radyolojik olarak osteopeni ile ortaya çıkabilir. Hipokalsemi, hipofosfatemi artmış alkalin fosfataz ve parathormon düzeyi osteomalasinin klasik laboratuvar bulgularıdır. Parestezi, tetani, konvülsiyonlar, mental bozukluklar gibi hipokalsemi bulguları nadiren görülür.

Akut pankreatitte erken dönemde hipokalsemi ortaya çıkabilir. Mekanizma açıkça anlaşılmamıştır, kalsiyum sabunlarının oluşumuna bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Massif kan transfüzyonu, yirmi dört saat içinde 10 üniteden fazla tam kan veya 20 üniteden fazla eritrosit süpsansiyonunun transfüze edilmesidir. Transfüzyon ürünlerindeki sitrat, iyonize kalsiyumu bağlayarak hipokalsemiye ve tetaniye sebep olur.

## II. Hipomagnezemik durumlar

Malabsorbsiyon sendromları, malnütrisyon, bağırsak rezeksiyonu, kısa bağırsak sendromu, kronik diyare veya uzun süreli laksatif kullanımı, akut pankreatit, uzun süreli proton pompa inhibitörlerinin kullanılması, kronik alkolizm, renal obstrüksiyon ya da renal transplantasyon sonrası diürezin artması, akut tübüler nekrozun poliürik fazı, tiazid, loop diüretikleri, aminoglikozidler, amfoterisin B, siklosporin, sisplatin, epidermal growth faktör reseptörlerini hedef alan antikorlar gibi ilaçların kullanımı, primer veya sekonder hiperaldosteronizm, hipertiroidizm, diabetes mellitus hipomagnezemiye neden olabilir.

Serum magnezyum düzeyi 1,2 mg/dL'nin altına düşünceye kadar olgular asemptomatik olabilir. Magnezyum eksikliği genellikle hipokalsemi ve/veya hipokalsemi ile birlikte görülür. Hipomagnezemi, parathormon salınımında azalma veya parathormona direnç oluşumuna neden olarak hipokalsemiye neden olur. Çarpıntı, halsizlik, çabuk yorulma, kaslarda kramp, tetani veya tremor, bulantı, kusma, karın ağrısı görülebilir. Serum Mg <1,0 mg/dL olduğu durumlarda ise, vertigo, disoryantasyon, apati, delirium ve koma, tetani, bronkospazm izlenebilir.

## TEDAVİ VE PROGNOZ

Tedavi, asemptomatik olan hipokalsemi durumlarında genellikle 1-3 gr/gün elementel kalsiyumun oral replasmanı ile yapılırken, karpopedal spazm, tetani, konvülsiyon gibi belirtilerin varlığında hipokalsemi acil olarak intravenöz yolla düzeltilmelidir. Bu amaçla, kalsiyum glukonat ya da kalsiyum klorür yavaş infüzyon ile dilüe edilerek (infüzyon hızı dakikada 10 mL'yi aşmamalıdır) kalp sesleri dinlenerek intravenöz olarak uygulanabilir. Hızlı verilirse kardiyak arrest gelişir. İnfüzyona belirtiler kayboluncaya kadar ya da serum kalsiyum düzeyi 7 mg/dL üzerine çıkıncaya kadar yavaş olarak devam edilir. Ciddi hipokalsemide 10 dakika içerisinde 200 mg elementer kalsiyum verilebilir. Oral tedavi etkili oluncaya kadar 400-1000 mg/24 saat dozunda olacak şekilde kalsiyum infüzyonu yapılabilir. Hipokalsemiye hipomagnezeminin eşlik edebileceği akıld tutulmalı ve magnezyum eksikliği bulunanlarda magnezyum sülfatla magnezyum tedavisine başlanılmalıdır. Çökelmeyi önlemek için bikarbonat veya fosfat içeren solüsyonlarla beraber intravenöz kalsiyum preparatları verilmemelidir. Vitamin D eksikliği tedavi edilmelidir. Yetişkinlerde günlük optimal D vitamini ihtiyacı 800-1500 IU/gün'dür. 25(OH)D düzeyi 20 ng/mL altında olan yetişkinlere D vitamini yüklemesi yapılmalıdır. Yükleme olarak 8 hafta boyunca haftada bir kez 50000 IU vitamin D verildikten sonra günde 1500-2000 IU idame ile devam edilmelidir. Hipokalsemiye sebep olabilecek ilaçlar gözden geçirilerek medikal tedavinin yeniden düzenlenilmesi için gerekli konsültasyonlar yapılmalıdır.

Bazı durumlarda tetani hayati tehlike taşıyan ciddi bir durumun belirtisi olabilir. Tetaniyle birlikte bayılma ya da bilinç düzeyinde değişme, konuşmada bozulma, kas koordinasyonu kaybı, görme kaybı veya görme bozukluğu, nöbetler, kusma, solunumda zorluk saptanması halinde öncelikle hastanın damar yolu açılmalı, monitörize edilmeli, solunum desteği sağlanmalıdır. Acilen kan tetkikleri, kan gazı alınmalı ve parenteral kalsiyum tedavisine başlanılmalıdır. Vakit kaybetmeden yoğun bakım ve nöroloji konsültasyonları istenilmelidir. Yoğun bakım gerekliliğinde hasta ilgili bölüme sevk edilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Carroll PT. In: Kinirons E, editors. French's Index of Differential Diagnosis An A-Z. (16th ed). CRC Press; 2016:671-672.
2. Aliksanyan V. Anormal Kasılmalar. In: Aboğlu, Aliksanyan editors. Semptomdan Teşhise. (10th ed). İstanbul: Filiz Kitabevi; 2000:333-335.
3. Hipokalsemi, Hipomagnezemi. In: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Osteoporoz Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Ankara: Miki Matbaacılık; 2018:183-193.



# KİLO ARTIŞI/FAZLALIĞI (OBEZİTE)

Doç. Dr. Sema Çiftçi

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

## GİRİŞ VE TANIM

Obezite, yüksek enerji alımına sekonder olarak vücutta aşırı yağ birikimidir. Sağlığı olumsuz etkileyen ve multifaktöriyel bir hastalık olan obezite, günümüzde önlenebilir ölümlerin sigaradan sonra gelen ikinci en önemli nedenidir.

## EPİDEMİYOLOJİ

Obezite artan prevalansı ile öncelerinde daha çok gelişmiş ülkelerin sağlık sorunu iken günümüzde gelişmekte olan ülkeler dahil tüm dünyada önemli bir sağlık sorunudur. Dünya genelinde 18 yaş ve üzerinde obezite prevalansı, 1975 yılında erkeklerde %3,2 ve kadınlarda %6,4 iken; 2014 yılında sırasıyla %10,8 ve %14,8'e yükselmiştir. Buna göre yetişkin erkeklerin %2,3'ü ve kadınların %5'inde obezitenin ciddi boyutta bulunduğu, erkeklerin %0,6'sı ve kadınların %1,6'sının morbid obez olduğu gösterilmiştir.

Yetişkinlerin yanı sıra çocukluk ve adölesan çağda da obezite sıklığı artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre, 1975 yılında 5-19 yaş grubu çocuk ve adölesanların %1'den azı obez iken, 2016 yılında kızların %6'sı, erkeklerin %8'i obezdir.

Dünya verilerine benzer şekilde ülkemizde de hem erişkinlerde hem de çocuk ve adölesanlarda obezite sıklığı giderek artmaktadır. Bu konuda ülkemizde 1997-98 yıllarında yapılan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji (TURDEP-I) Çalışması'nda obezite prevalansının %22,3 (kadın %30, erkek %13) olduğu saptanmıştır. TURDEP-I Çalışması'ndan 12 yıl sonra, aynı merkezlerde yapılan TURDEP-II Çalışması'nda ise obezite sıklığı, genel toplumda %35 (kadın %44, erkek %27) bulunmuştur.

## ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Obezitede enerji alımı artışına veya enerji harcanması azalmasına bağlı enerji homeostazı bozulur. Genetik, epigenetik, fizyolojik, davranışsal, sosyokültürel ve çevresel pek çok fizyopatolojik etken obezite gelişiminde önemlidir. Enerji dengesinin düzenlenmesi ve yağ depolarının oluşmasından biyolojik ortam (genetik/epigenetik etmenler) ile çevresel

faktörler (davranışsal/sosyal etmenler, kronik stres) arasındaki etkileşimler sorumludur. Kültürel, davranışsal ve çevresel etmenler (enerji-yoğun beslenme, büyük porsiyonlar, fiziksel inaktivite, sedanter yaşam tarzı) ve buna ek olarak yeme bozuklukları obezite gelişimini hızlandırır. Ayrıca adipositlerde oluşan hipertrofi, hiperplazi ve inflamasyon adipoz dokunun yapısında ve adipokinlerin sekresyonunda birçok değişikliğe yol açar.

## KLİNİK

Vücuttaki yağ yüzdesini belirlemek zor olduğu için DSÖ obezite ve kilo fazlalığı tanımını beden kitle indeksine (BKİ) göre yapmaktadır. Yetişkin, çocuk ve adölesanlarda BKİ'ye göre zayıf, normal ve fazla kiloluluk ile genel olarak obezite ve dereceleri şu şekildedir:

**Zayıf** → BKİ <18,5 kg/m<sup>2</sup>

**Normal kilolu** → BKİ ≥18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup>

**Fazla kilolu (Overweight)** → BKİ ≥25,0-29,9 kg/m<sup>2</sup>

**Obezite** → BKİ ≥30 kg/m<sup>2</sup>

1. Hafif obez → BKİ 30,0-34,9 kg/m<sup>2</sup>

2. Orta derecede obez → BKİ 35,0-39,9 kg/m<sup>2</sup>

3. Morbid obez → BKİ ≥40 kg/m<sup>2</sup>

4. Süper obez → BKİ ≥40 kg/m<sup>2</sup>

Obezitenin diğer bir önemli boyutu da vücuttaki abdominal yağlanmadır. Abdominal obeziteyi değerlendirmek için kullanılacak ölçüm metodu bel çevresi ölçümüdür. Bel çevresi ölçümü ile intraabdominal yağlanma miktarı arasında iyi bir korelasyon vardır. Bel çevresi ölçümü superior iliak kristalar hizasından yapılmalıdır. Bunu değerlendirmek için de bölgelere özgü değerlerin kullanılması önerilir. Türk toplumu için TURDEP verilerine göre bel çevresinin erkeklerde ≥96 cm, kadınlarda ≥90 cm; Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ) obezite-lipid metabolizması-hipertansiyon çalışma grubunun verilerine göre erkeklerde ≥100 cm, kadınlarda ≥90 cm olması abdominal obezite kriteri olarak önerilmiştir. Obezite sınıflamasında TEMĐ tarafından BKİ ölçümü önerilirken, kardiyometabolik risklerin belirlenmesinde bel çevresi ölçümünün kullanımı önerilmektedir.

Obezite ayrıca glukoz metabolizması bozuklukları ve diyabetes mellitus (DM) olmak üzere ateroskleroz, hipertansiyon (HT), hiperlipidemi (HL), serebrovasküler hastalık, çeşitli kanserler, obstrüktif uyku-apne sendromu, hepatosteatoz, gastroözofageyal reflü, safra yolları hastalığı, polikistik over sendromu, infertilite, osteoartroz ve depresyonla da ilişkilidir. Hastalar bunlar açısından da değerlendirilmelidir.

## RADYOLOJİ

BKİ ve bel çevresi ölçümünün yanı sıra obeziteyi değerlendirmek için daha komplike yöntemler de vardır. Biyoelektrik İmpedans Analizi vücut kompozisyonunu değerlendirmede kullanılan diğer bir yöntemdir. Ayrıca ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme ile de vücut/batın yağ oranları değerlendirilebilir. Dual Enerji X-ray Absorpsiyometri ile de yağ, kemik ve yağsız vücut kitlesi ölçülebilmektedir.

## LABORATUVAR BULGULARI

Obeziteyi değerlendirmede kullanılan sualtı ağırlık ölçümü, total vücut potasyum ölçümü ve nöron aktivasyon analizi gibi yöntemler rutinde kullanılmayan laboratuvar yöntemlerdir.

Obez bireylerde laboratuvar da değerlendirilmesi gerekenler glukoz metabolizmasını değerlendirmek için açlık kan şekeri, insülin, HbA1c, lipidler, ürik asit, karaciğer ve renal fonksiyon testleri, TSH ve serbest T4 ve sekonder obezite şüphesi varsa şüphelenilen hastalık açısından tarama testleri yapılmalıdır.

## AYIRICI TANI

Obezlerin bir kısmı sürekli diyet ve egzersiz ile kilosunu koruyabilen, bunlara dikkat etmediği takdirde kolaylıkla kilo alanlardır ve bu kişilerde genetik mekanizmalara bağlı olarak metabolik bozukluklar olduğu düşünülmektedir ve bunlar için son yıllarda "metabolik obez" tanımı kullanılmaktadır. Kilolu, hatta hafif obez sınıfına giren fakat metabolik açıdan tamamen normal olanlar için de "sağlıklı obez" tanımı da kullanılmaktadır. Obezite ile gelen bir bireyde öncelikli olarak sekonder sebeplere bağlı obezite olup olmadığına mutlaka bakılmalıdır.

Sekonder obezite nedenleri Cushing sendromu, hipotiroidi, büyüme hormonu eksikliği, hipotalamik obezite, hipogonadizm, insülinoma, pseudohipoparatiroidizm ile monogenik ve sendromik obeziteye yol açan genetik hastalıklardır.

## TEDAVİ VE PROGNOZ

Hastada HT, HL gibi komorbid durumların ve diğer sağlık risklerinin uygun takip ve tedavisi yapılmalıdır. Bireye özgü yaşam tarzı değişikliği programının düzenlenmesi ve hastaya özgü beslenme planı ile egzersiz programı düzenlenmelidir. Enerji alımının günlük 500-1.000 kcal azaltılmalıdır. Hastanın yeme ve egzersiz davranışında değişim için bilişsel davranışçı terapi verilmelidir. Medikal tedavi, yaşam tarzı değişikliğine rağmen BKİ  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> olan hastalarda ve komorbid hastalıklar ile birlikte BKİ  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> olan hastalarda düşünülmelidir. Bariyatrik/metabolik cerrahi ise BKİ  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> kilo verme için motivasyonu olmasına rağmen yaşam tarzı değişikliklerine ek olarak ilaçlı veya ilaçsız yeterli kilo veremeyenlere önerilebilir. BKİ 35-39,9 kg/m<sup>2</sup> olup obezite ile ilişkili komplikasyonları bulunan, kilo verme için motivasyonu olmasına rağmen davranış tedavilerine ek olarak ilaçlı veya ilaçsız yeterli kilo veremeyenlere de bariyatrik cerrahi önerilebilir. Buna karşılık BKİ  $< 35$  kg/m<sup>2</sup> olanlarda ise bariyatrik cerrahinin önerilmesi konusunda kanıta dayalı veriler yeterli değildir ve önerilmemektedir.

## KAYNAKLAR

1. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Obezite kılavuzu, 2019, Ankara
2. Satman I, Yılmaz T, Sengul A, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). Diabetes Care 2002;25:1551-1556.
3. Satman İ. Türkiye'de obezite sorunu. Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol-Special Topics 2016;9:1-11.
4. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. Eur J Epidemiol. 2013;28:169-180.

# RAYNAUD FENOMENİ

Prof. Dr. Refik Demirtunç

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Raynaud fenomeni (RF), soğuk ve emosyonel strese karşı oluşan paroksizmal, abartılı vasküler cevaptır. En çok el parmaklarını, ayak parmaklarını tutar. Kulak memesi, burun, dudakları da tutabilir. Fizyopatolojisinde parmak arterlerinde, deri arteiollerinde anormal vazokonstriksiyon vardır. Sonuçta görünüşte renk değişikliği olur ve bu renk değişikliği normal deri ile keskin sınırla ayrılır.

## TERMİNOLOJİ

RF primer ve sekonder olmasına göre, başlıca iki şekilde tanımlanır.

**Primer RF veya İdiyopatik RF:** Burada RF'ye neden olan altta yatan bir hastalık yoktur. Primer RF'yi bazı klinisyenler Raynaud hastalığı olarak da kullanırlar. Çoğu araştırmacılar, RF dışında genellikle sağlıklı olduğu için primer RF kullanmayı tercih ederler.

**Sekonder RF:** RF epizoduna neden olan altta yatan bir hastalık vardır. Bazı klinikçiler Raynaud sendromu ismini de kullanırlar. Genellikle altta otoimmün romatizma hastalığı vardır.

## KLİNİK ÖZELLİKLERİ

RF'nin klinik bulguları genellikle soğuk ve emosyonel strese tetiklenen, epizodik-trifazik renk değişikliğidir.

- Primer, RF tipik olarak soğuk ortamda veya soğuk objeye temas edince veya emosyonel stres ile tetiklenen parmak arterlerinde vazospazm ile oluşan iskemik fazı nedeni ile solukluk, beyazlık (beyaz atak) oluşur. Bu renk değişikliği ile normal deri arasında sınır keskindir.
- İskemik faz esnasında kapiller ve venüller dilate olur, kanın oksijensiz kalması ile siyonetik faz (mavi atak) oluşur. Soğukluk hissi, hissizlik, hafif parestezi beyaz ve mavi atak esnasında oluşabilir. İskemik faz (beyaz veya mavi atak) genellikle 15-20 dakika sürer.
- Tekrar ısınma ile vazospazm çözülür. Reparfüzyon ile kan, dilate arteriyol ve kapillere doğru akar. Reaktif hiperemi (eritem) ile parmaklar parlak kırmızı renk alır. Hiperemi fazında hasta zonklayıcı ağrı hissedebilir. RF epizodik ve reversibldir.



Raynauld fenomeninin 3 fazı

RF'de epizodik trifazik renk değişikliği tipik olmasına rağmen beyaz ve mavi atağın görülmesi veya anamnezde hastanın ifade etmesi tanı için yeterlidir. Bazı hastalar sadece beyaz ve mavi atak geçirir. Az sıklıkla sadece siyanoz atağı şeklinde de görülebilir.

RF atak tipik olarak tek parmakta başlar, sonra her iki elde simetrik olarak diğer parmaklara yayılır. İşaret, orta ve yüzük parmağı sıklıkla tutar. Genellikle primer RF'de baş parmağı tutmaz. Baş parmağı tutarsa sekonder RF akla gelmelidir.

### Primer Raynaud Fenomeni

Primer RF tanısı için altta yatan sekonder hastalığı veya nedenini dışlamak gerekmektedir. Çünkü RF yapacak hastalık yoktur. Hasta RF dışında sağlıklıdır.

Primer RF genellikle 15-30 yaşında başlar. Kadınlarda daha sık görülür. Diğer aile üyelerinde olma sıklığı fazladır. Primer RF

### Belirti ve Semptomlar



Raynaud hastalığının renk değişimi evreleri  
Kaynak: [NKEU](#)



Raynauld fenomeninin renk değişimi evreleri

için risk faktörleri: Kadın olmak, aile öyküsü, tütün ürünlerini kullanmak, yoğun el işi ile uğraşmak, migren ve kardiyovasküler hastalıklardır.

#### Sekonder Raynaud Fenomeni

Epizodik atak için altında yatan veya eşlik eden hastalık vardır. Bu yüzden bazı klinisyenler Raynaud sendromu terimini kullanırlar.

#### Sekonder RF ile İlişkili Hastalıklar

##### - Otoimmün romatizma hastalıkları

- Sıklıkla görülendir.
- Sistemik sklerozis (skleroderma)
- Sistemik Lupus eritamatozus
- Miks bağ dokusu hastalığı
- Sjögren sendromu
- Dermatomyozit/polimiyozit

##### - İlaçlar veya toksinler

- Amfetaminler
- Kemoterapik ilaçlar (bilhassa cisplatin ve bleomisin)

##### - Kryoglobulinemi

##### - Soğuk aglütinin hastalığı

##### - Paraproteinemi

##### - POEMS sendromu

##### - Mesleki ve çevresel faktörler

- Vasküler travma (distal ulnar arterde hasar olması)
- Vibratör kullanma (taş delme aleti)
- Donma
- Karpal tünel sendromu

##### - Hipotiroidizm

RF'yi oklüzif vasküler hastalıktan ayırmalıdır. Vasküler hastalıkta soğuk siyanotik eller olabilir. Vasküler hastalıkta olay RF'nin aksine irreversibildir. Burger hastalığının erken devresinde %40 RF görülebilir.



Vazokonstriksiyon süresinin uzamasına bağlı olarak gelişen kangren  
Kaynak: [BMJ journals](#)

### Sekonder Raynaud

- Genellikle şiddetli ve ağrılı
- İlerleyen dönemde ülserasyon





Sekonder RF'de iskemi ağır ve orta şiddette seyredebilir. Örneğin; sistemik sklerozda sekonder RF'ye bağlı parmak uçlarında ülserasyon ve gangren gelişebilir.

Aşağıdaki durumlar varsa sekonder RF'den şüphelenmelidir:

- Tırnak yatağı kapiller mikroskop pozitif ise
- RF'nin başlama yaşı 40 yaşın üzerinde ise
- Erkek
- Doku iskemisinin ağır olduğunu gösteren ülserasyon, nekroz varsa
- Asimetrik atak
- Altta yatan hastalığın semptom ve bulguları varsa
- Altta yatan romatizmal veya vasküler hastalığın laboratuvar bulguları varsa

Otoantikörlerin varlığı

Primer RF'nin özellikleri:

- Soğuk ve emosyonel stresle tetiklenen vazospastik atak
- Bileteral simetrik atak
- Doku nekrozu ve gangrenin olmaması
- Sekonder nedenin olabileceği anamnez ve fizik bulgunun olmaması
- Tırnak yatağı kapiller mikroskopik incelemenin normal olması
- Normal eritrosit sedimentasyon hızı
- Otoantikörlerin negatifliği

RF'yi prespite eden faktörler:

Hem primer hem de sekonder RF'de soğuğa maruz kalmakla tetiklenir. Sıcak bir ortamdaki soğuk ortama ani geçişler; klimali

odaya, alışveriş merkezlerinde soğutulmuş yiyecek odalarına girmek tetikler. El ve ayakları sıcak tutup, fakat vücudun soğuk kalması da tetikleyebilir.

Semptomatik sinir sistemi uyaran emosyonel stres, ani korkutucu, şaşırtıcı davranışlar provake edebilir.

## TANI

RF tanı için bir test ve standart tanı kriterleri yoktur.

Aşağıdaki üç tarama sorusu ile olası tanıya yaklaşılar:

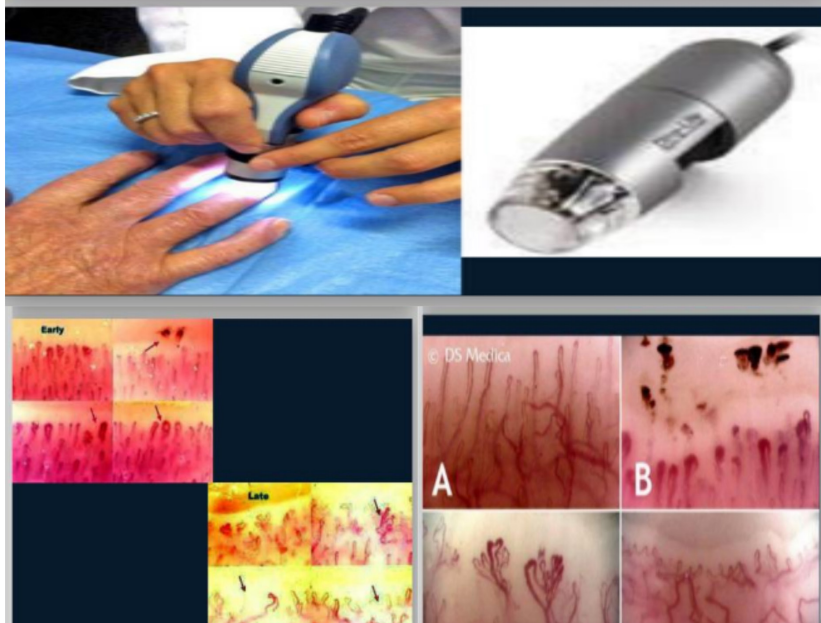
1. Parmaklarınız alışılmadık şekilde soğuğa karşı duyarlı mıdır?
2. Soğuğa maruz kalınca parmaklarınızda renk değişikliği oluyor mu?
3. Parmaklarınızda atak şeklinde solukluk (beyaz atak) veya mavi (siyanoz) veya her ikisi oluyor mu?

Eğer bu 3 soruya pozitif olarak cevap verirse büyük olasılıkla tanı konur.

Elleri buzlu soğuk su ile zorlayıcı test önerilmemektedir. Tanı değeri yoktur. Bilhassa sekonder RF'de negatif seke bırakabilir. Olası tanı konulursa iyi bir anamnez ve fizik muayene yapılmalıdır. Sekonder nedenler araştırılmalıdır.

### Tırnak Yatağı Kapiller Mikroskop İncelemesi

Bu inceleme bize primer RF ile sekonder RF'nin ayırıcı tanısında yardımcı olur. Normalde kapillerde -damlayan sıvı yağ- şeklinde gözüktür. Sekonder RF'de kapillerde yağ damlası yapısı bozulur. Genişlemiş, bozulmuş kapiller yapılar oluşur. Primer RF'de kapiler mikroskopi normaldir.



Tırnak yatağı kapilleri mikroskopik incelemesi



## AYIRICI TANI

- Aşırı soğuğa duyarlılık
- Damarlara dışardan bası
- Periferik nöropati
- Oklüzif vasküler hastalık
- Akrosiyanoz
- Eritromelalgia

## TEDAVİ

**Amaç:** Yaşam kalitesini yükseltmek ve doku kaybını (ülserasyon, gangren) önlemek.

**Hasta Eğitimi:** Tetikleyici faktörlerden uzak durmak. Soğuk, tetikleyici ilaçlardan uzak durmak. Tütün ürünlerini kullanmamak.

## NON-FARMAKOLOJİK TEDAVİ

- Soğuk maruziyetinden korunma
- Vücudu ve parmakları sıcak tutma yöntemlerini uygulamak
- Vibrasyon nedense, önlemek
- Kafein içeren içeceklerden uzak durmak
- Ameliyat ortamı soğuk olduğu için önlem almak
- Vazokonstriksiyon yapan ilaçlardan korunma (nazal dekonjestan ilaçlardan, migren ilaçları)
- Tütün ve tütün ürünlerinden uzak durma
- Emosyonel stresi kontrol etmek ve sınırlamak

## FARMAKOLOJİK TEDAVİ

- Kalsiyum kanal blokerleri (uzun etkili dihidropirdin kalsiyum kanal blokerleri, amlodipin 5-20 mg/gün, nifedipin 30-120 mL/gün yavaş salımlı)

- Fosfodiesteras tip 5 inhibitörleri (sildenafil, tadalafil)
- İntravenöz prostaglandinler
- Topikal nitrat
- Angiotensin 2 reseptör blokerleri (losartan)
- Selektif serotonin reuptake inhibitörleri (fluoksetin)
- **Cerrahi tedavi:** Atak sık ve ağır ise yaşam kalitesini azaltırsa sempatektomi yapılabilir.

## ÖĞRENİM NOKTALARI

Paroksizmal bilateral parmaklarda solukluk, siyanoz, eritem oluşur.

Soğuk ve emosyonel stres tetikler, sıcak uygulama ile düzelebilir.

**Primer RF:** Benign bir ataktır. Genellikle genç kadınları tutar.

**Sekonder RF:** Altta yatan bir hastalık vardır. Genellikle romatizmal hastalık bulunur. Dijital ülserasyon ve gangrene neden olabilir.

## KAYNAKLAR

1. Michael R., Jaff and John R. Bartholomew. Other peripheral arterial disease – Raynould phenomenon. Twenty 26th edit. Goldman-Cecil Medicine 2020;72:461-469.e1.
2. Mark A. Creager, Joseph Loscalzo. Arterial Disases of the Extremities. Raynould's, Phenomenon Harrison's Principles of İnternal Medicine, 20th edt. 1928-1929.
3. Block JA, Sequeira W. Raynaud's Phenomenon. Lancet 2001;357:2042-2048.

# KİLO KAYBI

Prof. Dr. Sema Basat, Serhat Mert Tiril

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

## GİRİŞ VE TANIM

Kilo kaybı, istemli ya da istemsiz olarak vücut ağırlığında meydana gelen azalmadır. Klinik olarak önemli kilo kaybı 6 ayda vücut ağırlığının %5'inden fazlasını kaybetmek olarak tanımlanır. İstemsiz kilo kaybının %10'u geçtiği durumlarda kilo kaybının etiyolojisini ve potansiyel etkilerini araştırmak gerekir. İstemsiz kilo kaybının %20'den fazla olduğu durumlar genellikle ciddi protein enerji malnütrisyonu, beslenme yetersizlikleri ve multiorgan disfonksiyonu ile ilişkilidir. İstemli ya da istemsiz kilo kaybı olarak sınıflandırılabilir. Aşırı kilolu hastalarda istemli kilo kaybı çoğunlukla kötü bir duruma işaret etmez. Devam eden istemsiz kilo kaybı sıklıkla ciddi bir medikal ya da psikiyatrik hastalığın bir göstergesidir.

## EPİDEMİYOLOJİ

İnsanların çoğunda yeterince uzun yaşadıkları takdirde istemsiz kilo kaybı gelişecektir. Tahminen 65 yaş ve üzerindeki hastalarda 5-10 yıl süre ile izlendiklerinde istemsiz kilo kaybı gelişme oranı %10-20'dir. Polikliniğe başvuran hastalar arasında kilo kaybı görülme sıklığı %8'e kadar çıkabilir. Huzurevlerinde kalan bireylerde ise bu oran %50 civarında saptanmıştır. Kadın ve erkekte eşit oranda izlenir. Kilo kaybını etkileyen bağımsız risk faktörleri yaş, sigara ve kişinin kendi sağlığını kötü olarak tanımlamasıdır.

## ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Kilo kaybı azalmış enerji alımının ya da artmış enerji harcanmasının bir sonucudur. Alınan kaloriden daha fazla kalori harcanması durumunda kilo kaybı meydana gelir. Enerji harcanmasını artıran ya da emilimi azaltan hastalıklarda iştah artışı beklenir. Daha sık görülen azalmış enerji alımı ile giden hastalıklarda ise iştah azalmıştır. Bazen birçok mekanizma kilo kaybından aynı anda sorumlu olabilir. Örneğin; kanser hastalarında hem azalmış iştah hem de sitokin aracılığı mekanizmalar nedeniyle artmış bir bazal kalori harcanması söz konusudur.

## KLİNİK

Eskiden kullanılan 4,5 kilogram ya da fazlasını kaybetmiş olmak tanımı özellikle gelişmiş ülkeler için uygun değildir. Kilo kaybı kas kaybından ileri geliyorsa miktarı az olsa da önemlidir. Oysa yağ dokusundaki büyük kayıplar iyi klinik sonuçlarla ilişkili bulunmuştur. İstemli kilo kayıpları her zaman patolojik değildir. İstemsiz kilo kaybının %10'u geçtiği durumlarda kilo kaybının etiyolojisini ve potansiyel etkilerini araştırmak gerekir.

Kilo kaybı birçok hastalık nedeniyle oluşabilir (Tablo 1).

Her hastayı kapsayacak tek diyagnostik yaklaşım yoktur.

İlk basamak ağırlık kaybının büyüklüğünü belirlemek olmalıdır. Önceki ağırlık kayıplarına ulaşmak çok önemlidir. Uzun süredir aynı kiloda olan bir kişideki ilerleyici kilo kaybı daha endişe vericidir ve hızlı değerlendirmeyi gerektirir. Hastada mutlaka isteyerek mi kilo verdiği, iştah değişiklikleri, kalori alımı ve fiziksel aktivite sorgulanmalıdır.

**Tablo 1. Kilo kaybı nedenleri**

Kilo kaybı
<b>1. Kanser</b>
<b>2. Multisistem hastalıklar</b>
Tüberküloz
AIDS
Malnütrisyon
<b>3. Endokrin hastalıklar</b>
Diabetes mellitus
Hipertiroidizm
Adrenokortikal yetmezlik
<b>4. Gastrointestinal hastalıklar</b>
Gastroenteritler
Gastrointestinal sistem parazitozları
Malabsorbsiyon
<b>5. Psikiyatrik hastalıklar</b>
Depresyon
Yeme Bozuklukları

**1. Kanser:** Kanserde iştahsızlık, halsizlik, ağrı, karında şişkinlik, bulantı, kusma ve erken doyma gözlenebilir. Kanseri hastalarda ve organik nedeni kilo kayıplarında fizik muayene bulgularına sık rastlanır. Deri değişiklikleri (melanom), lenfadenopati, kardiyopulmoner durum, hepatosplenomegali, abdominal kitle, meme/prostat anomalileri değerlendirilmeli, rektal muayene mutlaka yapılmalıdır.

**2. Multisitem Hastalıklar:** Tüberkülozda ateş, gece terlemeleri, dispne, öksürük, balgam, hemoptizi, iştahsızlık, bulantı, kusma görülebilir. İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonuna sahip hastalar uzun yıllar asemptomatik kalabilir. Bir semptomdan daha çok, birçok şikayetin kombinasyonu HIV için daha anlamlıdır. Malnutrisyonda ateş, iştahsızlık, gastrointestinal şikayetler eşlik edebilir. Multisistem hastalıklar için tüm sistem muayeneleri eksiksiz yapılmalıdır. Tüberkülozda ateş, lenfadenopati, akciğer ralleri saptanabilir. HIV enfeksiyonunda fizik muayene tamamen normal olabilir ya da tüm sistemlere ait bulgulara rastlanabilir. HIV'e spesifik bulgular dilde kıllı lökoplaki, yaygın kaposi sarkomu ve kutanöz basiller anjomatozistir. Yaygın lenfadenopatiye de sık rastlanır. Malnutrisyonda azalmış kas gücü, üst orta kol ve baldır çevresinde küçülme vardır.

**3. Endokrin Hastalıklar:** Diyabette çok susama, çok idrara çıkma ve çok yemek yeme önemli semptomlardır. Hipertiroidide iştah artmıştır. Adrenal yetersizlikte anoreksi ve halsizlik vardır. Diyabette postural hipotansiyon, pareteziler izlenebilir. Hipertiroidiye ait ateş, terleme, ellerde titreme, nemli deri, kaşıntı, taşikardi, artmış bağırsak hareketleri, hiperrefleksi, ekzoftalmi, tiroid glandında büyüme, nodül varlığı aranmalıdır. Adrenokortikal yetersizlik açısından hipotansiyon, taşikardi ve deride hiperpigmentasyon mutlaka değerlendirilmelidir.

**4. Gastrointestinal Hastalıklar:** Gastrointestinal hastalıklarda anoreksi, karın ağrısı, erken doyma, disfaji, odinofaji, diyare, kanama gibi semptomlar görülebilir. Gastrointestinal hastalıklarda ise hastada dehidratasyon bulguları, ödem, artmış bağırsak seslerine rastlanabilir.

**5. Psikiyatrik Hastalıklar:** Psikiyatrik hastalıklarda duygu-durum değişikliği şikayetleri olabilir. Psikiyatrik nedeni kilo kayıplarında ise fizik muayene bulgularına neredeyse hiç rastlanmaz. Hastada mutlaka duygu-durum değerlendirmesi yapılmalıdır.

## RADYOLOJİ

**1. Kanser:** Görüntüleme olarak ilk etapta göğüs radyografi ve batin ultrasonografi istenmelidir. Kanseri için şüpheli öykü ya da fizik muayene bulgusu yoksa başlangıçta bilgisayarlı tomografi istenmez. Şüpheli mevcutsa kanserin kaynaklandığı organa yönelik görüntüleme yöntemleri istenir (örneğin gastrointestinal sistem kanserleri için endoskopi ve tomografi, meme için mamografi, meme ultrasonografi ve meme manyetik rezonans gibi).

**2. Multisitem Hastalıklar:** Tüberkülozda akciğer grafisi çekilmelidir. Üst zonlarda infiltrasyon, kavite ve fibrozis görülebilir. En sık üst lop apikal, posterior ve alt lop apikal segment tutulur. AIDS'de ve malnutrisyonda özellikle istenecek bir görüntüleme testi yoktur.

**3. Endokrin Hastalıklar:** Hipertiroidide tiroid sintigrafi ve ultrasonografi istenmelidir. Adrenokortikal yetersizlik saptanırsa gereğinde tomografi ya da manyetik rezonans istenir.

**4. Gastrointestinal Hastalıklar:** Uzun süren gastroenteritler ve malabsorbsiyon durumunda endoskopi planlanmalıdır. Malabsorbsiyonda osteoporoz taraması için DEXA istenmelidir.

**5. Psikiyatrik Hastalıklar:** Psikiyatrik hastalıklar için spesifik bir görüntüleme yöntemi yoktur.

Kilo kaybı semptomu olan hastaların çoğunda açık bir neden bulunamaz. Fizik muayenesi başlangıç testleri normal olan bir hastada altta yatan sebep genellikle organik değildir. Bu hastalarda 6 aylık bekleme süresi genellikle kötü sonuçlanmaz. Bu nedenle fizik muayene bulguları ve başlangıç testlerinde bir patoloji saptanmayan hastalarda 6 ay sonra yeniden değerlendirme önerilir.

## LABORATUVAR

Öykü veya fizik muayenede bulguları saptanan hastalarda şüpheli tanıyı doğrulamak üzere ileri testler planlanmalıdır.

**1. Kanser:** Kanseri için spesifik bir laboratuvar testi yoktur. Tam kan sayımı, elektrolitler, kalsiyum, renal ve hepatik fonksiyonlar, gaitada gizli kan, sedimentasyon, C-reaktif protein (CRP) değerlendirilmelidir.

**2. Multisitem Hastalıklar:** AIDS için anti HIV ve HIV RNA (PCR) bakılmalıdır. Tam kan sayımında anemi, lökopeni (özellikle lenfopeni), ve trombositopeni olabilir. Sedimentasyon yüksekliği, poliklonal hipergamaglobulinemi ve hiperkolesterolemi saptanabilir. Tüberkülozda akciğer, plevra, larinks ve miliyer tüberküloz olgularında 3 balgam tetkiki (yayma ve kültür) yapılması önerilir. Tüberkülin deri testi ve interferon gama salınım testleri tüberküloz basili ile latent enfeksiyonu gösterir hastalığı göstermez. M. tuberculosis kültürü ve organizmasının DNA ve RNA amplifikasyon teknikleri ile identifikasyonu (PCR) kesin tanıyı koydurur. Malnutrisyonda hemoglobin, transferrin, albümin ve retinol bağlayıcı globülin seviyelerinde düşüş meydana gelir.

**3. Endokrin Hastalıklar:** Diabetes mellitusta glukoz, HBA1c düzeyleri yüksektir. İdrarda glukozüri görülebilir. Hipertiroidide TSH düzeyi azalmıştır. Adrenokortikal yetersizlikte kortizol düzeyi düşüktür.

**4. Gastrointestinal Hastalıklar:** Gastrointestinal hastalıklarda gastroenteritlerde ve parazitozlarda CRP düzeyleri, gaita direkt mikroskopi, gaitada parazit ve gaita kültürü istenmelidir. Malabsorbsiyonda hemogram, kan demir, folat, B12 vitamini, D

vitamini, albümin, potasyum, ALT, AST, doku transglutaminaz IgA düzeylerine bakılmalıdır.

**5. Psikiyatrik Hastalıklar:** Psikiyatrik hastalıklar için spesifik bir laboratuvar bulgusu yoktur.

### AYIRICI TANI

Yukarıda belirtildiği şekilde hastalığa özel bir öykü, fizik muayene, görüntüleme ve laboratuvar ışığında yapılmalıdır.

### TEDAVİ VE PROGNOZ

Tedavi altta yatan nedene göre belirlenir. Tedavi stratejileri farmakolojik tedavi (enfeksiyonlar, endokrinopatiler), cerrahi, radyoterapi (kanser), davranış tedavisi (depresyon, anoreksi), neden olan ilacın kesilmesi, ve/veya nutrisyon desteğini (demans, disfaji) kapsar.

Bu semptomun acil tedavisi yoktur. İstemsiz kilo kaybının %20'den fazla olduğu durumlar genellikle ciddi protein enerji malnutrisyonu, beslenme yetersizlikleri ve multiorgan disfonksiyonu ile ilişkilidir. Hastada altta yatan neden mutlaka araştırılmalıdır.

Anlamlı kilo kaybı klinik değerlendirmeye alınmadığında, %9-38 oranında artmış mortalite ile ilişkilidir.

### KAYNAKLAR

1. Jameson JL. Weight loss, Harrison's principles of medicine, 21st edition, Eds, Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson JL. The McGraw Hill Companies, USA, 2022.
2. Papadakis MA, McPhee SJ, Rabow MW. Current Medical Diagnosis & Treatment 2018, 57th edition, The McGraw Hill Companies, USA, 2018.



# DİSFAJİ

Prof. Dr. Şule Poturoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

## GİRİŞ ve TANIM

Disfaji, yutma güçlüğü anlamına gelir. Alınan gıdanın ağızdan mideye transferinin engellenmesi veya takılma hissi şeklinde tanımlanır. Disfaji, neden olan hastalığa bağlı olarak katı gıdalara, sıvı gıdalara veya her ikisine karşı olabilir. Semptom geçici veya ilerleyicidir. Beraberinde odinofaji (yutma sırasında ağrı) ve retrosternal yanma olabilir.

## EPİDEMİYOLOJİ

Elli yaş üstü görülme sıklığı %10'dur. Yaşla birlikte bu oran artar. Hastanede yatan hastaların yaklaşık %12'sinde yutma güçlüğü vardır. Evde bakım hastalarının da %30-60'ında yutma güçlüğü görülmektedir. Kafa travması, inme, Parkinson hastalığı vb. hasta grubunda orofaringeal disfaji %30-50 oranındadır. Benign özofageal striktürler gastroözofageal reflü (GÖR) hastalarının %10'unda görülebilmektedir.

## ETİYOLOJİ ve PATOGENEZ

Disfajinin ortaya çıkmasındaki fizyopatolojik mekanizma, beyinde yutma merkezi ile solunum ve konuşma merkezlerinin koordinasyonunun bozulması, ağız boşluğu, farenks, özofagus ve midenin üst kısmının kontraksiyonlarının koordine olmaması veya orofarenks ve özofagusu daraltan (içten veya dıştan) veya bütünlüğünü bozan mekanik nedenler ve enfeksiyonlardır.

Disfaji, semptom özelliklerine göre orofarengal (transfer) disfaji ve özofageal disfaji olarak ikiye ayrılır. Orofarengal disfajide yutma işlemi başlatılamaz. Gıda yutulduktan hemen sonra olur. Disfaji, servikal özofagusta hissedilir. Genellikle nörolojik hastalıklara bağlı olup ağız, farenks ve proksimal özofagusun hastalıklarına bağlı da gelişebilir. Özofageal disfajide üst özofagus sfinkterini geçen gıdanın mideye ulaşmasında sorun vardır. Gıda yutulduktan birkaç saniye sonra hissedilir. Disfaji, retrosternal bölgede hissedilir.

### 1- Orofarengal Disfajide Etiyoloji:

1. Nöromusküler
  - a- Serebrovasküler olaylar
  - b- Parkinson hastalığı

- c- Beyin sapı tümörleri
- d- Multipl skleroz
- e- Periferik nöropatiler
- f- Amyotrofik lateral skleroz
2. Mekanik obstrüksiyon
  - a- Retrofaringeal apseler
  - b- Zenker divertikülü
  - c- Osteofit
  - d- Tiroid büyüklüğü
  - e- Proksimal özofageal web
3. İskelet-kas hastalıkları
  - a- Polimiyozit
  - b- Musküler distrofiler
  - c- Miyastenia gravis
  - d- Metabolik miyopatiler
4. Diğer
  - a- Tükürüğün azalması (radyasyon, Sjögren sendromu)
  - b- Alzheimer hastalığı
  - c- Depresyon

### 2- Özofageal Disfajide Etiyoloji:

1. İntrensik mekanik anormallikler
  - a- Peptik (reflüye bağlı) darlıklar
  - b- Özofageal web/Schatzki halkası
  - c- Tümörler (özofagus ve mide)
  - d- Divertiküller
  - e- Yabancı cisim takılması
2. Özofagusa dıştan bası
  - a- Baş-boyun tümörleri
  - b- Tiroid bezinde büyüme
  - c- Mediastinal tümörler
  - d- Vasküler anomaliler (aberran subklaviyen arter, aorta genişlemesi)
  - e- Retrofarengal apse
  - f- Osteofit

### 3. Özofagus Motilite Bozuklukları

- a- Akalazya



- b- Spastik motilite bozuklukları
- c- Skleroderma
- d- Gastroözofageal reflü hastalığı
- e- Chagas hastalığı
- 4. Diğer
- a- Üst solunum yolu enfeksiyonları
- b- Enfeksiyöz özofajitler (viral, bakteriyel, fungal)
- c- Eozinofilik özofajit
- d- İlaç (pill) özofajiti
- e- Kostik madde alımı (alkali, asid)
- f- Endoskopik skleroterapi
- g- Crohn hastalığı
- h- Radyasyon özofajiti

## KLİNİK

**Orofarengeal disfajide** yutma girişimi esnasında öksürük ve boğulma hissi olur. Hasta, gıdanın orofarenkste servikal özofagusta takılı kaldığını ifade eder. Gıda yutulduktan hemen sonra olur, alınan gıda sıvı ise burna ve trakeaya da kaçış olur. Ağır klinik durumlarda tükürük bile yutulamaz, hastanın ağızından salya akar. Orofarengeal disfajiye disartri, nazone konuşma eşlik edebilir. Trakeaya gıda kaçışları nedeniyle sık tekrarlayan akciğer enfeksiyonları görülebilir. Ses kısıklığı, yutamamaya bağlı beslenememe nedeniyle kilo kaybı diğer klinik bulgulardır.

**Özofageal disfajide** takılma yeri genellikle orta ve alt özofagus bölgesinde tarif edilir. Etiyolojiye göre klinik farklılık gösterir.

### 1- İntrensik Mekanik Anormallikler:

**a- Peptik** (reflüye bağlı) darlıklarda katı gıdalarla görülen disfaji ilerleyicidir. Beraberinde retrosternal yanma, odinofaji ve reflü semptomları da eşlik eder. Öksürük, ses kalınlaşması, halitozis gibi atipik semptomlar görülebilir.

**b- Özofageal perde** (web)/Schatzki halkasında kilo kaybı olmaksızın epizodik ve ilerleyici olmayan disfaji görülür. Özofageal perde (web) anemiye bağlı ise halsizlik eşlik edebilir.

**c- Tümörlerde** katı gıdalarla görülen disfaji ilerleyicidir. Buna ek olarak kilo kaybı, sırta yayılan göğüs ağrısı, odinofaji, hematemez, melena, çevre dokulara yayıldıysa öksürük, larengeal sinir tutulumu varsa ses kalınlaşması gibi semptomlar bulunabilir.

**d- Divertiküllerde** divertikülün yerine göre disfajinin yeri değişir. Zenker divertikülünde yutma esnasında lıkırdama sesi, ağızda kötü koku, alt üçte birlik bölgedeki divertiküllerde vagus sinirinin uyarılmasına bağlı olarak çarpıntı ve nefes darlığı eşlik edebilir.

**e- Yabancı cisim takılmasında** disfaji ani başlar. Yutulan nesneye bağlı semptomlar değişmekle beraber disfajiye en sık odinofaji eşlik eder. Ağızda tükürük birikimi, kusma, retrosternal ağrı,

trakeaya bası ve inflamatuvar porçesler sonucunda pulmoner semptomlar (öksürük, enfeksiyona bağlı ateş) görülebilir.

### 2- Dıştan Bası:

**a- Baş-boyun tümörlerinde** yutma güçlüğü proksimalde olur. Burun tıkanıklığı, kulak ağrısı, kulak çınlaması, çift görme, eşlik edebilir.

**b- Tiroid bezinde büyüme** olduğunda disfaji servikal bölgede tarif edilir. Trakeaya basıya bağlı öksürük, hırıltılı solunum, boyun damarlarına basıya bağlı vertigo, hipertiroidi varsa çarpıntı, terleme görülebilir.

**c- Mediastinal tümörlerde** disfaji geç ortaya çıkar. Öncelikle trakea ve bronşlara bası ile dispne, göğüs ağrısı, timomada kas zayıflığı olur.

**d- Vasküler anomalilerde (aberran subklavien arter, aorta genişlemesi)** katı gıdalar ile disfaji olur. Kusma ve bronşiyal basıya bağlı öksürük eşlik edebilir.

**e- Retrofarengeal apse**de ilk yutma esnasında disfaji olur. Odinofaji ve boğaz ağrısı eşlik eder.

**f- Osteofitte** disfaji servikal bölgededir. Gergin ve ağırlı boyun, kol ağrısı, kolda uyuşma olabilir.

### 3- Motilite Bozuklukları:

**a- Akalazyada** önce sıvı sonra katı gıdalara karşı yutma güçlüğü olur. Sindirilmemiş besinlerin gece ağza gelmesi, gıdaların solunum yoluna kaçmasıyla öksürük, gıdaların stazına bağlı ülser ve buna bağlı göğüste yanma hissi ve ağrı, kilo kaybı görülebilir.

**b- Spastik motilite bozukluklarında** disfaji bölgesi her defasında farklıdır. Göğüs ağrısı ile beraber soğuk ve sıcak gıdalara karşı duyarlılık olur.

**c- Sklerodermada** disfajinin yanı sıra hastalığın sistemik bulguları, öksürük, ses kısıklığı, şiddetli retrosternal yanma (*heartburn*) görülür.

**d- Gastroözofageal reflü hastalığında** yutma güçlüğü özofagus alt uçta tarif edilir. Göğüs arkasında yanma hissi, hazımsızlık, geceleri boğulma hissi, ağza acı ve ekşi suların gelmesi, boğazda yanma hissi eşlik eder.

**e- Chagas hastalığında** disfaji akalazyayı taklit eder. Sistemik tutulumla bağlı bitkinlik, kas ağrıları, baş ağrısı, iştah kaybı, ishal ve kusma görülebilir.

### 4- Diğer:

**a- Üst solunum yolu enfeksiyonlarında** yutma güçlüğü servikal bölgede ve odinofaji ile beraberdir. Burun tıkanıklığı, boğaz ağrısı, öksürük ve hapşırık da olabilir.

**b- Enfeksiyöz özofajitlerde** disfaji odinofaji ile beraber olur, retrosternal hissedilir.

**c- Eozinofilik özofajitte** disfaji katı gıdalara karşı kronik ve intermittandır. Bulantı-kusma, hematemez, göğüs ağrısı, yiyememeye bağlı kilo kaybı, diyare, globus eşlik edebilir.

**d- İlaç (pill) özofajitinde** disfaji, odinofaji ile beraber sternum ortasında hissedilir. Ülserden kanama varsa hematemez görülebilir.

**e- Kostik madde alımı (alkali, asid)** geç dönemde skatrise bağlı darlığa yol açar, katı gıdalara karşı disfaji olur. Biriken gıdalar nedeniyle ağız kokusu, siyalore, alt özofagus sfinkteri yetmezliğine bağlı regürjitasyon ve reflüye bağlı ses kısıklığı olabilir.

**f- Endoskopik skleroterapiden** aylar sonra skatrise bağlı darlık nedeniyle katı gıdalara karşı olan disfaji görülebilir. Portal hipertansiyona bağlı halsizlik, karaciğer yetmezliği varsa fötör hepatikus, özofagusta gıda birikimine bağlı bulantı, hematemez eşlik edebilir.

**g- Crohn hastalığında** disfajinin yanı sıra hastalığın intestinal tutulumuna bağlı diare, karın ağrısı, rektal akıntı ve kanama, kilo kaybı görülebilir.

**h- Radyasyon özofajiti** boyun veya toraks bölgesine uygulanan radyasyondan aylar veya yıllar sonra gelişir, katı gıdalara karşı ve kroniktir. Akciğerin etkilenmesi veya reflüye bağlı kronik öksürük olabilir.

## RADYOLOJİ

Semptomun ayırıcı tanısı için öncelikle yapılması gereken görüntüleme tetkikleri posteroranterior (PA) akciğer grafisi, özofagus pasaj grafisi (özofagusun radyoopak madde yutturularak radyolojik tetkiki), üst gastrointestinal sistem (GİS) endoskopisi, pHmetri, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), tiroid ultrasonografisi, sintigrafi ve manometridir. Disfaji ile başvuran hastanın anamnez, fizik muayene ve laboratuvar bulgularına göre düşünülen ayırıcı tanıya göre bu tetkiklerden biri veya daha fazlası yapılır.

PA akciğer grafisinde mediastende genişleme, radyoopakyabancı cisim varsa görülebilir. Lümen içindeki lezyonlarda özofagus pasaj grafisinde lümeninde dolmuş defekti görülür, divertiküllerde ise lümen dışına doğru kontrast madde dolu kese görülür. Üst GİS endoskopisi, özofagus iç yapısını göstererek disfaji nedenini tespit etmeye ve biyopsi almaya ve müdahaleye imkan tanır. pHmetri asit reflüyü gösterir. Toraks BT ve MR ile patolojik lenf nodları, görülür, enfeksiyon veya tümör varsa yaygınlığı ve evrelemede yardımcı olur. Metal yabancı cisim şüphesi varsa MR kullanılmamalıdır. Vasküler anomalileri göstermek toraks BT ve beraberinde yapılacak bilgisayarlı anjiyografi veya konvansiyonel anjiyografi ile mümkün olabilir. Osteofitte çekilecek servikal MR görüntüleme ile tanı konur.

Motilite bozukluklarını araştırmak için özofagus pasaj grafisinin yanı sıra ayrıca sintigrafi ve manometriden de yararlanır. Akalazyada geniş bir özofagus distalde inceler (kuş gagası görünümü). İçinde hava-sıvı seviyeleri vardır. Sintigrafi ile özofagus transit zamanı belirlenir. Manometri, özofagus içinde istirahat ve yutma basınçları ölçümünü sağlayarak motilite bozuklukları tanısında yardımcı olur.

## LABORATUVAR BULGULARI

Semptomun ayırıcı tanısı için öncelikle yapılması gereken laboratuvar testleri hemogram, sedimentasyon, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, C-reaktif protein (CRP), demir, total demir bağlama kapasitesi, ferritin, T4 ve TSH'dir. Daha sonra hastalığa özgü testler istenebilir.

Özofageal web, tümör varlığında demir eksikliği anemisi tespit edilir. Enfeksiyon varsa lökositoz, sedimentasyon ve CRP yüksekliği olur. Tiroid hastalıklarında laboratuvar bulguları normal olabileceği gibi, hipotiroidi ve hipertiroidi de görülebilir. Sklerodermada kronik hastalık anemisi ve sedimentasyon yüksekliği olur. Chagas hastalığında CRP yüksekliği, ishal ve kusmaya bağlı üre ve kreatinin yüksekliği ve elektrolit dengesizlikleri görülebilir.

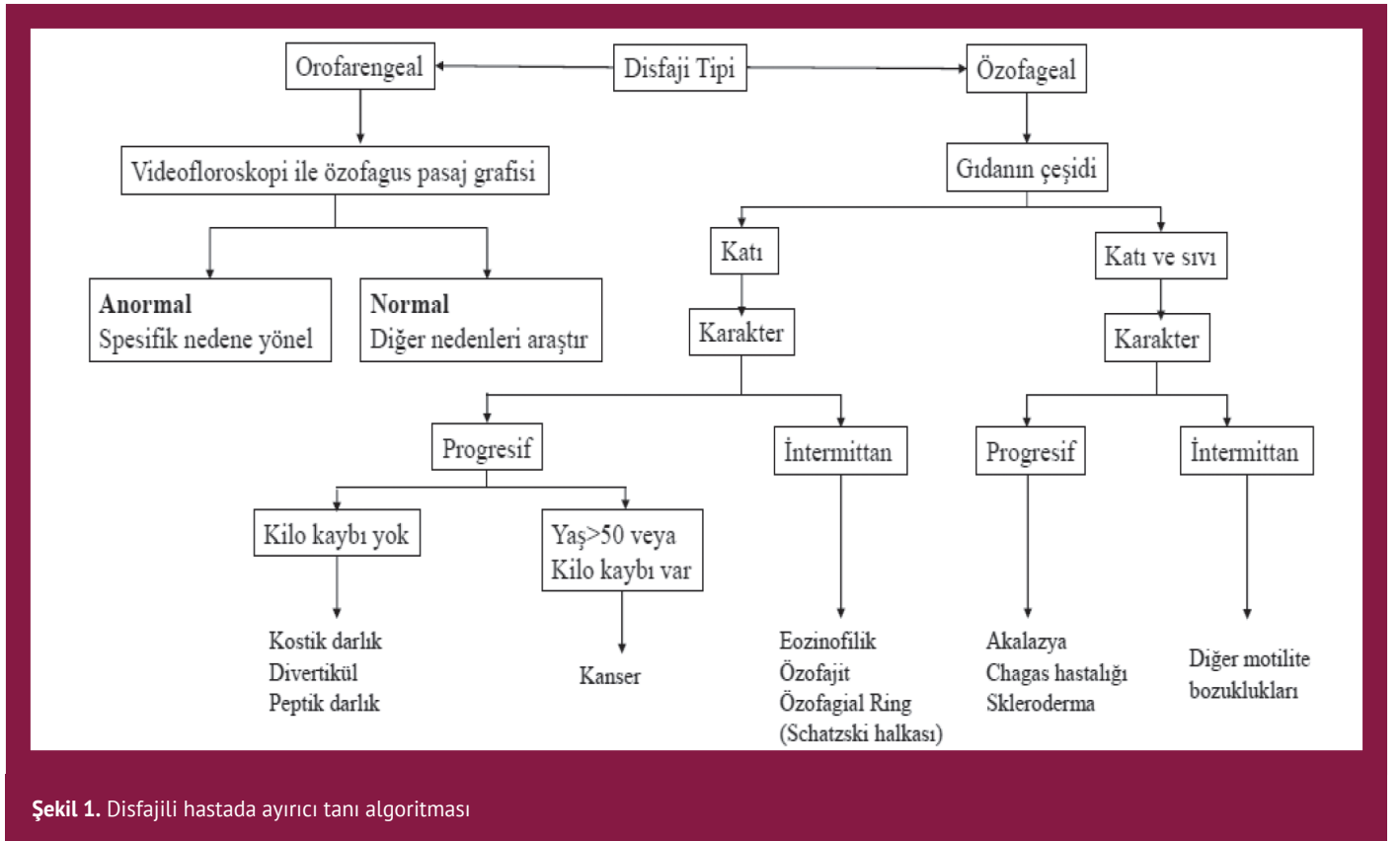
## AYIRICI TANI

Etiyolojide sayılan tüm hastalıklar ayırıcı tanıya girer. Ayırıcı tanı için aşağıdaki şekilde gösterilen yol izlenebilir (Şekil 1).

## TEDAVİ ve PROGNOZ

Disfajide tedavi nedene yöneliktir. Nörolojik nedenlere bağlı (polimiyozit, miyastenia gravis vb.) orofarengeal disfajii medikal tedavi edilebilirken ciddi disfajili hastalarda perkütan endoskopik gastrotomi yoluyla beslenme gerekebilir. Peptik darlık veya GÖR hastalığına bağlı darlık ve skleroderma gibi hastalıklarda reflü semptomlarını azaltmak için proton pompa inhibitörleri ve antiasidler verilir. Enfeksiyonlara bağlı olduğu düşünülüyorsa uygun medikal tedavi ve analjezikler verilir. Halka ve benign darlıklara endoskopik olarak dilatasyon uygulanır. Primer akalazyada dilatasyonun yanı sıra kalsiyum kanal blokerleri, nitratlar verilebilir. Botulinium toksini injeksiyonu ve cerrahi myotomi akalazyada tedavisinde hastaya göre seçilebilecek diğer yöntemlerdir. İnoperabl özofagus kanserinde gıda geçişini sağlamak için stent takılabilir.

Retrofarengeal apse ve özofagusta yabancı cisim ve kostik madde alımı acil durumlardır. Retrofarengeal apse düşünülüyorsa apsenin boşaltılması için hasta kulak burun boğaz uzmanına yönlendirilmelidir. Diğerlerinde damar yolu açılarak sıvı tedavisi başlanmalı, oral alım durdurulmalı, tedavi ve durum



Şekil 1. Disfajili hastada ayırıcı tanı algoritması

değerlendirmesi için en kısa zamanda endoskopi planlanmalı, kostik madde alımlarında tedaviye antibiyotik de eklenmelidir.

Prognoz etiyolojiye bağlıdır. Benign nedenlerde prognoz iyidir. Malign tümörlerde tümör çeşidi ve evrelemeye bağlı olarak prognoz değişmekle beraber genellikle kötüdür.

## KAYNAKLAR

1. Richter JE Dysphagia, Odynophagia, Heartburn, and other Esophageal Symptoms, Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, Ed. Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, Saunders, Philadelphia, 2010
2. Şimşek İ. Disfaji. İçinde: Kaysı A, editör. İç Hastalıkları Semiyoloji. İstanbul, Alfa Yayıncılık; 2012.

# KANAMAYA EĞİLİM

Prof. Dr. Ali Özdemir

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

## TANIM

Kılcal damar geçirgenliğinin artışı ve pıhtılaşma mekanizmasındaki bozukluklar sonucu, hiçbir yaralanma olmaksızın kanın kendiliğinden damar dışına çıkması veya hafif bir travmadan sonra kanamanın durmaması durumu kanama eğilimi (hemorajik diatez) olarak adlandırılır. Kanama eğilimi bir hastalık değil, değişik hastalıklarda ortaya çıkan bir semptomdur.

## Fizyopatoloji

Damarın hasar görmesi ve damar bütünlüğünün bozulması ile başlayan, damar hasarından sonra kanamanın durdurulabilmesi için gerçekleşen pıhtılaşma sürecindeki fizyolojik sistemin tümü hemostaz olarak adlandırılır. Hemostazda rol oynayan başlıca faktörler damar duvarı, trombositler, pıhtılaşma faktörleri ve fibrinolitik sistemdir. Damarın hasar görmesi durumunda başlangıçta damar duvarı kaynaklı faktörler ve trombositler kanın damar dışına çıkışını önlemek için bir trombosit tıkaçı oluşturur (primer hemostaz), sonra pıhtılaşma faktörleri aktive olarak fibrin pıhtısını oluşturur (sekonder hemostaz). Primer ya da sekonder hemostazda doğuştan ya da sonradan kazanılmış (edinsel) bir bozukluk olursa spontan veya minör bir travma sonrası fazla kanamalar görülebilir.

## Kanama Eğilimi ile Karıştırılmaması Gereken Durumlar

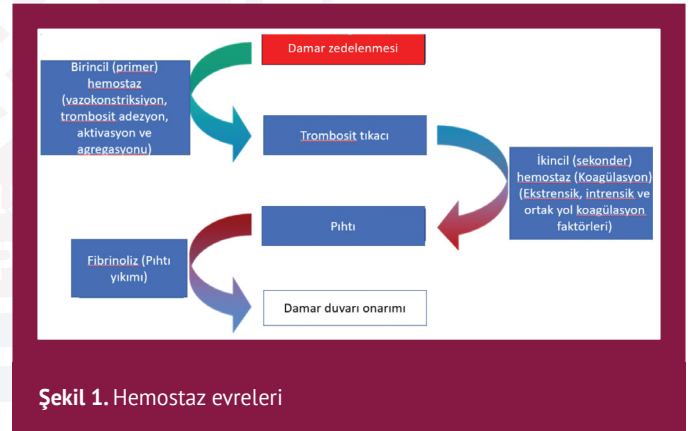
Bir cerrahi girişim veya travma sonucu büyükçe bir ven veya arterde delik açılmasına bağlı kanama ile kanama eğilimine bağlı kanama karıştırılmamalıdır. İşleme bağlı komplikasyonla ilişkili kanama tek bir noktadan, hemostaz bozukluğuna bağlı kanama ise birçok odaktan olur.

Primer hemostaz bozukluklarında görülen peteşi (küçük kapiller hemorajiler) küçük telenjektazi, angioma ve vaskülitik purpura ile karıştırılmamalıdır. Angiomalar iyi huylu damar tümörleri olup, genel olarak küçük, hafif bombeli olan bu kırmızı noktalar özellikle vücudun kol, göğüs ve omuzlar bölgesinde bulunur. Oysa peteşi daha çok venöz basıncın arttığı vücut bölgeleri olan ayak ve ayak bileğinde görülür. Telenjektazi deride veya mukozalarda kırmızı lekeler şeklinde görülen kılcal, arteriol ve venüllerin genişlemesinden oluşan lezyonlardır. Primer hemostaz bozukluklarında görülebilen purpura damar içerisindeki kırmızı kan hücrelerinin deri altı dokulara ve/veya deri içine çıkmaları sonucu ortaya çıkan klinik bir bulgudur.

Bunlar palpe edilemez, yani elle hissedilmez. Vaskülitik purpura ise deriden kabarıktır ve elle hissedilir.

## Kanama Eğiliminde Ayırıcı Tanı

Hemostaz 3 evrede oluşur (Şekil 1) ve bu evrelerin her birindeki bozukluk 3 grupta toplayabileceğimiz kanama eğilimine yol açabilir (Tablo 1). Birinci grupta primer hemostaz bozuklukları, yani damar ve trombositlere ait bozukluklar yer alır. İkinci grupta ise sekonder hemostaz bozuklukları, yani pıhtılaşma faktörleri ile ilişkili bozukluklar yer alır. Üçüncü grupta ise kanamayı durdurmak için oluşan pıhtının aşırı büyüyerek damar lümenini tıkamasına engel olan fibrinolitik sistemin aşırı aktivasyonu ile ilişkili bozukluklar yer alır. Hemostaz bozuklukları doğuştan olanlar ve sonradan kazanılmış sebeplerle olanlar şeklinde iki ana gruba ayırmak mümkündür.



Şekil 1. Hemostaz evreleri

Konjenital ve edinsel damar duvarı bozuklukları, trombosit sayı veya fonksiyonundaki bozukluklar primer hemostazda bozulmaya ve kanama eğilimine sebep olabilir.

Konjenital veya edinsel ekstrensek yol pıhtılaşma sisteminde rol alan faktörlerle ilişkili hastalıklar (Faktör VII eksikliği, Hafif vitamin K eksikliği, Karaciğer hastalığı, Warfarin kullanımı vs.), intrinsik yol pıhtılaşma sisteminde rol alan faktörlerle ilişkili hastalıklar (Faktör VIII-hemofili A, IX-hemofili B), XI, XII ve prekallikrein eksikliği, Von Willebrand Hastalığı, Heparin kullanılması vs.) ve ortak yol pıhtılaşma sisteminde rol alan faktörlerle ilişkili hastalıklar (Protrombin, fibrinojen, faktör V ve faktör X eksikliği, kombine faktör eksiklikleri, karaciğer

hastalığı, yaygın damar içi pıhtılaşma, tedavi dozunun üzerinde antikoagülanlar, ciddi vitamin K eksikliği, heparin ve warfarinin birlikte kullanılması, fare zehiri vs.) sekonder hemostaz bozukluğuna yol açar ve kanama eğilimine sebep olabilir.

Hemostazda 3. aşama fibrinoliz, yani pıhtının temizlenmesi ve damar duvarı tamiridir. Fibrinoliz sisteminin aşırı aktivasyonu kanama eğilimine yol açar.

### Hemostaz Basamaklarındaki Bozuklukların Genel Özellikleri

**1. Trombosit ve kan damar bozuklukları:** Primer hemostaz bozulur. Mukokutanöz kanama ile karakterizedir. Mukozal kanamanın tipik örnekleri epistaksis (burun kanaması), gingival kanama (dişeti kanaması) ve menorajidir (adet kanamalarının 3 günden uzun sürmesi). Deri içine kanama purpura (peteşi, yüzeyel ekimoz) olarak kendini gösterir. Primer hemostaz bozukluklarına bağlı kanamanın tipik bir özelliği travma sonrası erken kanamanın olmasıdır, kanama sıklıkla travmadan hemen sonra başlar ve aralıksız devam eder. Kanama yerine bası kanamayı durdurabilir. Aile öyküsü genellikle negatiftir. Kadınlarda daha sık görülür (Tablo 2). Primer hemostazda bozukluk olduğunu düşündüren muayene bulguları peteşi, purpura, yüzeyel ekimoz ve menoraji-metrorajidir.

**Peteşi:** Toplu iğne başı büyüklüğünde küçük kapiller hemorajilerdir. Ayak ve ayak bileği gibi venöz basıncın arttığı vücut alanlarında yoğun olarak gözükür. Palpe edilemez.

**Purpura:** Peteşiden daha büyük, genelde 1 cm'yi geçmeyen deri altı veya deri içi kanamalardır.

**Ekimoz:** Kayda değer bir travma olmadan deri altındaki bir kılcak damarda görülen ve derin dokulara yayılmayan purpuradan

daha büyük kanamalardır. Halk arasında kan oturması da denir.

**Menoraji:** Menoraji 3 günden fazla süren, metroraji ise periyodlar arasında kanama olmasıdır. Hem menoraji hem de metroraji kanama bozukluğu olan kadınlarda siktir.

**2. Sekonder hemostaz bozuklukları:** Defekt pıhtılaşma faktörlerindedir. Tipik klinik bulgu büyük, palpe edilebilen ekimozlar ve derin yumuşak doku hematomlarıdır. Sinovyal eklemlerin içine kanama (hemartrozis) sıklıkla hemofili gibi ciddi herediter bir koagülasyon bozukluğunu gösterir. Yüzeyel kesiklerden sonra fazla kanama olmaz, kanamayı durdurmada lokal bası etkisizdir. Travmadan sonra önce kanama durur, bir süre sonra fibrin pıhtısı oluşmadığı için tekrar başlar (geç kanama). Aile öyküsü genellikle pozitifdir. Erkeklerde daha sık görülür.

**3. Fibrinolitik sistemin aşırı aktivasyonuna bağlı kanama:** Kanamayı durdurmak için oluşan fibrin pıhtısının hızla erimesi yoluyla kanama eğilimine yol açar. Yaygın damar içi pıhtılaşma, bazı tümörler ve karaciğer hastalıklarında gelişebilir.

### Kanama Eğilimi Olan Hastada Değerlendirme

Kanama bozukluğu olan bir hastanın klinik değerlendirmesinde ilk adım dikkatli bir anamnez alınması ve fizik muayenedir. Travmaya cevap kanama eğilimi olup olmadığını saptamak için mükemmel bir tarama testidir. Anamnez ve muayene bulguları ile kanama eğilimi olan hastaların büyük çoğunluğunda bozukluğun primer mi yoksa sekonder hemostaz mekanizmasında mı olduğu, primer ya da sekonder hemostazdaki bozukluğun konjenital mi yoksa edinsel sebeplerle mi olduğu anlaşılabilir.

**Tablo 1. Hemostaz bozukluğu yapan hastalıklar**

#### I. Primer hemostazda bozukluk yapan hastalıklar

1. Vasküler sebepler: Konjenital, edinsel.

2. Kantitatif (sayısal) ve kalitatif (niteliksel) trombosit bozuklukları: Çeşitli sebeplerle gelişen trombositopeniler, konjenital veya edinsel sebeplerle trombositlerin çeşitli fonksiyonlarında bozulma

#### II. Sekonder hemostazda bozukluk yapan hastalıklar: Konjenital veya edinsel sebeplerle ortaya çıkan pıhtılaşma faktör eksiklikleri

#### III. Fibrinolitik sistemin aşırı aktivasyonu

**Tablo 2. Primer ve sekonder hemostaz bozukluklarında kanama özellikleri**

Kanama semptomları	Kanama bozuklukları	
	Trombosit defektleri (Kantitatif ve kalitatif)	Pıhtılaşma faktör eksiklikleri
Kanama olaylarına genel bakış	Mukokutanöz kanama (oral kavite, nazal, gastrointestinal ve genitoüriner)	Derin doku kanaması (eklemler, kas)
Minör kesiklerde aşırı kanama	Evet	Genellikle olmaz
Peteşi	Sık	Nadir
Ekimoz	Genellikle küçük ve yüzeyel	Büyük subkütanöz ve yumuşak doku hematomları gelişebilir
Hemartroz, kas hematomları	Nadir	Ciddi eksiklik durumlarında sık
İnvaziv işlemlerde kanama	Sıklıkla işlemde hemen sonra	Genellikle geç kanama



### Kanama sorunu olduğunu düşündüren anamnez özellikleri

- Uyarıcı bir neden olmaksızın ciddi, tekrarlayan burun kanaması
- Deride travma olmaksızın mavi benekler veya küçük kanamalar (özellikle beklenmedik bölgelerde)
- Belirgin bir neden olmaksızın diş eti kanaması
- Ufak yaralanmalardan sonra kanamanın uzaması
- Tonsillektomi, apendektomi, sünnet veya doğum sonrası gibi cerrahi girişimlerden sonra uzamış veya yoğun kanama
- Diş çekiminden sonra uzamış veya yoğun kanama
- Bir cerrahi girişimden sonra kan transfüzyonu
- Ailede kanama hastalığı
- Ağrı kesici veya romatizma nedeniyle ilaç kullanımı (Aspirin vb.)
- Başka bir ilaç kullanımı (warfarin vs.)
- Uzun süren adet kanaması (>7 gün) ve/veya artmış sayıda ped değişimi
- Düzensiz beslenme (vitamin C ve K eksikliği)
- Bilinen tiroid, karaciğer ve böbrek hastalığı var mı?

Kanama eğilimi olan bir hastada beslenme alışkanlıkları K vitamini ve C vitamini açısından önem arz eder. K vitamini ana kaynağı yeşil yapraklı gıdalar ve bağırsaklarda bulunan mikroorganizmalar tarafından sentezlenen K vitamini. Uzun süreli antibiyotik kullanımı bağırsak florasını bozarak vitamin K eksikliğine yol açabilir. K vitamini bazı pıhtılaşma faktörlerinin (FII, FVII, FIX ve FX) sentezi için gereklidir ve ciddi eksikliğinde kanama eğilimi gelişebilir. Diyetle C vitamini (askorbik asit) eksikliği yorgunluk, kas güçsüzlüğü, kas ve eklem ağrısı, bacaklarda döküntüler ve dişeti kanamaları ile karakterize skorbüt hastalığına yol açar.

Reçeteli veya reçetesiz kullanılan ilaçlar ile bitkisel ürünlerin kullanımı trombositopeni veya trombosit fonksiyon bozukluğu ve aplastik anemi yoluyla kanama bozukluklarına yol açabildiği gibi, doğrudan pıhtılaşma bozukluğu da yapabilir veya var olan bir pıhtılaşma bozukluğunu artırabilir. Örneğin aspirin trombosit fonksiyon bozukluğu yaparak, warfarin sentezi K vitaminiye bağlı pıhtılaşma faktörlerini inhibe ederek kanama eğilimine yol açabilir.

Von Willebrand faktör dışında tüm pıhtılaşma faktörleri karaciğerde sentezlenir. İlaveten portal hipertansiyon gelişmiş bir karaciğer sirozunda splenomegaliye bağlı trombositopeni sık bir bulgudur. Dolayısı ile akut ve kronik karaciğer hastalıklarında hemostaz bozuklukları beklenir.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda üremik toksinlerin etkisi ile trombosit fonksiyonları bozulur ve kanama eğilimi gelişir. Akut böbrek fonksiyon bozukluğu gelişmiş ve kanama eğilimi olan bir hastada hemolitik üremik sendrom (HÜS)/trombotik trombositopenik purpura (TTP), gebelerde HELLP sendromu mutlaka akla gelmelidir. HÜS/TTP sendromunda böbrek fonksiyon bozukluğu dışında beklenen bulgular trombotik

mikroanjiyopatiye bağlı intravasküler hemoliz, trombositopeni, yüksek ateş ve nörolojik semptomlardır.

Lösemi hastaları kanama eğilimi ile gelebilir. Kanama eğilimi genellikle trombositopeni ve bazen yaygın damar içi pıhtılaşma ile ilişkilidir. Yüksek ateş ile bir enfeksiyon hastalığı gibi gelebilir. Kan sayımında trombositopeni yanında sıklıkla yüksek ve bazen düşük total lökosit sayısı, anormal yüksek lenfosit ve/veya monosit yüzdesi gibi beyaz küre dağılım bozuklukları dikkat çekicidir. Eşlik eden lenf bezi büyüklüğü ve dalak büyüklüğü olabilir.

Yaygın damar içi pıhtılaşma enfeksiyöz ve malign hastalıklar, akut pankreatit, yanık ve böcek sokması gibi birçok hastalığın seyrinde gelişebilen bir durumdur. Yaygın damar içi pıhtılaşmaya bağlı olarak trombositler ve pıhtılaşma faktörleri harcanır ve eksiklikleri ortaya çıkar.

Kanama eğilimi ve yüksek ateşle gelen bir hastada akılda tutulması gereken iki önemli enfeksiyöz hastalık Kırım-Kongo kanamalı ateşi ve meningokoksemidir.

Kırım-Kongo kanamalı ateşi keneler ile taşınan bir virüs hastalığı olup kene ısırığından 1-9 gün sonra klinik tablo başlar. Kenelerin bulunduğu alanlara gidildiğinde vücut belli araklılarla kene için taranmalıdır. Enfekte kan, ifrazat ve diğer dokulara temasta bulaşabilir. Kenelerle mücadele etkin, fakat zor bir önleme yöntemidir. Hastalığın yaygın olduğu bölgelerde ormanlık alanda çizme giyilmesi ve pantolon paçalarının çorap içine alınması; kasap, sağlık çalışanı gibi meslek gereği risk altında olanların eldiven, önlük, gözlük ve maske gibi yöntemlerle enfekte materyal bulaşının önüne geçilmesi önerilmelidir. Kesin tedavisi olmayıp destek tedavi uygulanır.

Neisseria meningitidis (meningokok) mikrobu ile gelişen meningokoksemi basit bir üst solunum yolu enfeksiyonu gibi başlayıp, menenjit tablosu ile birlikte veya menenjit eşlik etmeksizin vücutta döküntülerin çıkması ile ilerleyen, solunum yolu, yakın temas ve tükürük yolu ile bulaşan şok ve ölüme kadar ilerleyebilen bir hastalıktır. Üç yaş altı çocuklar, immün yetmezliği olanlar özellikle riskli gruptur. Kalabalık ve kapalı ortam bulaşma için önemli bir risk faktörüdür. Korunma için en etkili yöntem 4'lü konjuge aşıdır.

Erken çocukluk döneminde kolay ekimoz oluşumu, özellikle eklem içi ve kas içi spontan kanamaların varlığı ve girişimler-travma sonrası beklenenden uzun süren kanama öyküsünün varlığı hemofiliyi akla getirmelidir. Hemofilinin 2 tipi vardır: Hemofili A veya klasik hemofili faktör VIII eksikliğine bağlıdır. Hemofili B ise faktör IX eksikliği sonucu gelişir ve Cristmas hastalığı olarak ta adlandırılır. Her ikisi de X kromozomu ile geçer, esas olarak erkeklerde, nadir olarak kız çocuklarında görülür. Hemofililerin %85'i hemofili A, %15'i hemofili B'dir. Semptomlar faktörün eksiklik derecesine bağlıdır. Ciddi eksiklik durumlarında semptomlar çocuk emeklemeye başladıktan sonra ortaya çıkmaya başlarken, hafif eksikliklerde daha ileri yaşlarda ortaya çıkabilir.

Fizik muayenede peteşi, purpura ve yüzeysel ekimoz gibi bulgular primer hemostazda yer alan faktörlerde bir bozukluk olduğuna işaret ederken, derin ekimoz, hematoma ve hemartroz sekonder hemostazda bir defekt olduğuna işaret eder.

Anamnez ve fizik muayenenin yanı sıra yapılacak 3 test ile (trombosit sayısı, protrombin zamanı-PT ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı-aPTT) defektin primer mi yoksa sekonder hemostazda mı olduğunu tespit etmek mümkün olacaktır. Sonra uygun spesifik testler ile tanı doğrulanabilir.

PT ve aPTT'si normal ve kanama paterni mukokutanöz kanama şeklinde ise sayısal veya fonksiyonel trombosit bozuklukları olasılığını değerlendirmek önemlidir. Kanama zamanı testi uzundur. Kan sayımı trombosit sayısı yanında beyaz küre (lökosit) ve kırmızı küre (eritrosit) değerleri ile de ön tanıya katkıda bulunur. Her 3 seride (lökosit, eritrosit ve trombosit) eksiklik varsa splenomegaliye bağlı hipersplenizm, aplastik anemi, alösemik lösemi gibi hastalıklar akla gelmeli ve hasta ileri tetkik için ilgili dal uzmanına yönlendirilmelidir.

Normal PT, uzamış aPTT intrinsek pıhtılaşma yolu bozukluklarını gösterir. Uzamış PT, normal aPTT ekstrinsek pıhtılaşma yolu defektlerini gösterir. Hem PT hem de aPTT uzamışsa ortak pıhtılaşma yolunda yer alan faktörlerin herediter veya kazanılmış defektlerine yönelik ileri tetkik gerekir.

#### Tedavi-Sevk

Kanama eğilimi olan hasta, yaşlılarda görülen senil purpurada olduğu gibi tedavi gerektirmeyen klinik tablodan beyin kanaması ve ölüme kadar giden değişik klinik tablolar ile karşımıza gelebilir. Kanama eğiliminin esas tedavisi altta yatan sebebin tespit edilmesi ve mümkünse tedavi edilmesidir. Hemostaz bozukluğu ile gelen hastada meningokoksemi ve Kırım-Kongo kanamalı ateşi gibi bir enfeksiyon hastalığı şüphesi varsa korunma tedbirleri ihmal edilmemelidir. Epistaksiste olduğu gibi lokal tedbirlerle (tampon konulması) kanamanın geçici olarak kontrol altına alınabildiği durumlarda bile, eğer bu kanama eğiliminden kaynaklanan bir epistaksis ise altta yatan sebebin saptanması ve tedavi edilmesi esastır. Kanama eğilimi ile gelen bir hastanın ileri tetkik ve tedavilerin yapılabildiği bir merkeze uygun koşullarda sevk sağlanmalıdır.

#### Olgu Temelli Ayırıcı Tanı

##### Başvuru Bilgileri (Yaş, Cinsiyet, Semptom, Bulgu, vb.)

Otuz yedi yaşında kadın sorunsuz normal bir diş çekimi sonrası durmayan kanama nedeniyle diş hekimi tarafından yönlendirilmiştir.

##### Semptomun Ayırıcı Tanısı

Tablo 1: Hemostaz bozukluğu yapan hastalıklar

##### I. Primer hemostazda bozukluk yapan hastalıklar

1. Vasküler sebepler: Konjenital, edinsel.

2. Kantitatif (sayısal) ve kalitatif (niteliksel) trombosit bozuklukları: Çeşitli sebeplerle gelişen trombositopeniler, konjenital veya edinsel sebeplerle trombositlerin çeşitli fonksiyonlarında bozulma

**II. Sekonder hemostazda bozukluk yapan hastalıklar:** Konjenital veya edinsel sebeplerle ortaya çıkan pıhtılaşma faktör eksiklikleri

##### III. Fibrinolitik sistemin aşırı aktivasyonu

Sorunsuz ve normal bir çekimi sonrası kanamanın uzun sürmesi veya durmaması kanama eğilimi olabileceğini düşündürmektedir. Çekimden hemen sonra kanamanın başlaması ve sürmesi primer hemostaz bozukluğuna işaret etmektedir. Hastanın 37 yaşında olması herediter sebeplerden ziyade kazanılmış sebeplerle gelişmiş kanama eğilimini akla getirir.

##### Ayırıcı Tanı İçin Sorulması Gerekenler (Semptomun Özellikleri ve Eşlik Eden Semptomlar vb.)

Daha önce geçirdiğiniz herhangi bir hastalık (karaciğer, böbrek, tiroid) veya sürekli kullandığınız herhangi bir ilaç var mı?

Adet kanaması periyotlarınız düzenli mi? Kaç gün sürüyor? Miktar olarak fazla mı (günde kaç pet)?

Dişlerinizi fırçaladığınızda dişeti kanamanız olur mu?

Vücudunuzda kendi kendine veya küçük bir travma ile kolay morarma olur mu?

Ailenizde kan hastalığı için tedavi gören herhangi birisi var mı?

Önceden herhangi bir ameliyat veya diş çekimi geçirdiniz mi? Sonrasında anormal bir kanama sorunu yaşadın mı?

Doğum yaptınız mı? Evet ise doğumda anormal bir kanama sorunu yaşadınız mı?

Yakın zamanda herhangi bir seyahat, gezi, piknik vs. yaptınız mı? Vücudunuzda kene vs. gördünüz mü?

##### Hasta Hakkında Ek Bilgiler

Hasta küçüğü 12 yaşında 2 sorunsuz normal doğum yaptığını, adet kanamalarının son 1 yıla kadar 3 gün sürdüğünü, fakat 1 yıldır sürenin 8-10 güne kadar uzadığını, yine son 1 yıldır vücudunda kolay morluklar oluştuğunu ve bazen diş fırçaladıktan sonra dişetlerinde kanama olduğunu ifade etti. Beslenmesinin düzenli olduğunu, yakın zamanda herhangi bir seyahat yapmadığını ifade ediyordu. Daha öncesinde herhangi bir ameliyat, önemli bir kaza veya diş çekimi geçirmediğini, doğumda anormal bir kanama sorunu yaşamadığını, sürekli ve düzenli kullandığı bir ilacı olmadığını ve ailede bilinen bir kan hastalığı olmadığını ifade etti. Muayenede diş çekim yerinde kanama dışında anormal bulgu saptanmadı. Vücut ısısı normaldi. Şu Ana Kadar Sahip Olduğumuz Bilgilerle Neleri Dışlayabiliriz? Negatif aile öyküsü, sorunsuz 2 normal doğum yapmış olması ve hastanın 37 yaşında olduğunu dikkate aldığımızda herediter kanama eğilimi bozukluklarından uzaklaşırız. 1 hafta önce adet görmesi nedeniyle gebelikle ilişkili olabilecek HELLP gibi

trombositopenileri, bilinen üremi, karaciğer hastalığı, tiroid hastalığı tanımlamadığı için bunlarla ilişkili trombositopeni ve trombosit fonksiyon bozukluklarını dışlayabiliriz. Ayaktan poliklinik muayenesine gelecek kadar genel durumu iyi olan bir hastada çok farklı sebeplerle gelişebilen yaygın damar içi pıhtılaşmayı ön planda düşünmeyiz. Ateşinin olmaması ile meningokoksemi, Kırım-Kongo kanamalı ateşini dışlayabiliriz. Düzenli beslenmesi ile vitamin K, vitamin C eksikliklerini dışlayabiliriz. Sürekli ve düzenli bir ilaç kullanımı olmaması sebebiyle ilaçlara bağlı kanama eğilimini düşünmeyiz. Diş çekiminden hemen sonra başlayan ve devam eden kanama (erken kanama) primer hemostaz bozukluğunda görülen kanama eğiliminin bir özelliğidir. Keza son 1 yıldır adet kanamalarının uzaması, vücudunda kolay morarma ve zaman zaman diş fırçalama sonrası oluşan dişeti kanamaları primer hemostaz bozukluklarında görülen mukokutanöz kanama bozukluğuna işaret eden özelliklerdir. Dolayısı ile hastada edinsel bir primer hemostaz bozukluğu olabileceğini, sekonder hemostaz bozukluğunu düşündürecek bir bulgumuzun olmadığını söyleyebiliriz. Bu bilgilerden sonra hemostaz bozukluğu yapan hastalıklar tablosunu sekonder hemostaz bozuklukları ve fibrinolitik sistem aşırı aktivasyonuna ait konjenital ve edinsel sebepleri, primer hemostazda bozukluk yapan sebeplerden konjenital olanları dışlayarak aşağıdaki gibi daraltabiliriz.

### **Hemostaz Bozukluğu Yapan Hastalıklar**

#### **I. Primer hemostazda bozukluk yapan hastalıklar**

1. Vasküler sebepler: Edinsel.
2. Kantitatif (sayısal) ve kalitatif (niteliksel) trombosit bozuklukları: Çeşitli sebeplerle gelişen trombositopeniler, edinsel sebeplerle trombositlerin çeşitli fonksiyonlarında bozulma.

#### **Kalan Tanıları Dışlamak veya Doğrulamak İçin Gerekli Muayene, Laboratuvar ve Görüntüleme Tetkikleri**

Hastaya ait şu ana kadar sahip olduğumuz bilgiler bizi edinsel bir primer hemostaz bozukluğuna yöneltmektedir.

Edinsel vasküler sebeplere bağlı kanama eğilimi çok nadirdir. Primer hemostazda yer alan trombositlerle ilişkili kantitatif (sayısal) veya kalitatif (niteliksel) bozukluklar daha yaygın görülür. Trombosit bozukluklarında primer hemostaz bozukluğuna işaret eden mukokutanöz kanama bulguları (peteşi, purpura, yüzeysel ekimoz, metroraji/menoraji), gingiva kanaması, daha seyrek olarak gastrointestinal ve genitoüriner sistemden kanamalar görülebilir. Örnek olgu son 1 yıldır olan metroraji/menoraji, gingiva kanaması ve zaman zaman olan purpura tanımlanmaktadır.

Primer hemostaz bozukluğu düşünülen bir hastada öncelikle trombosit sayısı, sayı normalse trombosit fonksiyon bozukluklarına odaklanılmalıdır. Trombosit sayısı düşükse trombositopeni yapan sebepler, trombosit sayısı normalse

trombosit fonksiyonlarında bozukluk yapan sebeplere yönelik tetkikler yapılır. Otomatik cihazlarla yapılan tam kan sayımı (hemogram) trombosit sayısını da göstermektedir.

Trombositopeni yapan sebepler oldukça fazla olmakla beraber kemik iliğinde yapım azlığı, dolaşıma geçen trombositlerin çeşitli mekanizmalarla hızlı ve fazla yıkılması veya trombositlerin dağılımında değişiklikler (özellikle büyüyen dalakta trombositlerin tutulması) ana mekanizmalardır.

Kemik iliğinde yapım yetersizliğine bağlı trombositopeninin başlıca sebepleri megaloblastik anemiler (vitamin B12 ve folik asid eksikliği), myelodisplastik sendrom, aplastik anemi, akut lösemi ve myelofitizik anemidir. Akut lösemi hariç bu grup hastalıklarda genellikle lökopeni ve anemi de trombositopeniye eşlik eder. Akut lösemide ise çoğunlukla lökositoz, seyrek olarak lökopeni görülür. Megaloblastik anemide hemostaz bozukluğu yapacak düzeyde trombositopeni beklenmediği gibi dil papillalarında silinme, subikter (skleralarda sararma) ve simetrik duysal nöropati gibi muayene bulguları saptanır. Kan sayımında bisitopeni veya pansitopeni, yüksek MCV değeri (>98/fL), periferik yaymada hipersegmente nötrofiller ve makrovalositoz saptanır. İndirekt bilirubin ve laktik dehidrogenaz (LDH) yüksektir. Serum vitamin B12 ve folik asit düzeyi ölçümü ile tanıya varılır. Myelodisplastik sendrom daha çok ileri yaşlarda ortaya çıkar. Megaloblastik anemi ve aplastik anemi ile karıştırılmamalıdır. Kan sayımında bisitopeni ve/veya pansitopeni, MCV yüksekliği, periferik yaymada makrositoz ve diseritropoez bulguları saptanır. İndirekt bilirubin ve LDH yüksek bulunabilir. Aplastik anemi her yaş grubunda görülebilir. Pansitopeni veya bisitopeni ve eksik olan hücrelere bağlı olarak anemi semptomları, trombositopeniye bağlı spontan kanama eğilimi ve lökopeniye bağlı sık ve çeşitli enfeksiyon hastalıklarına yakalanma ve organomegali (splenomegali, lenfadenomegali, hepatomegali) olmaması ile dikkat çeker. Tanı için kemik iliği biopsisi gerekir. Myelofitizik anemiler kemik iliğinin yabancı madde veya hücre (tümör hücresi gibi) ile infiltrasyonu ve kemik iliği dışı bazı organlarda kan yapımı ile karakterizedir. Trombositopeninin ciddiyetine bağlı olarak hemostaz bozukluğu gelişebilir. Periferik yaymada eritrosit ve lökosit serisinin genç hücreleri ile gözyaşı şeklinde (teardrop) eritrositler görülür. Tanı için kemik iliği aspirasyon ve biopsisi gerekir. Akut lösemiler anemi, enfeksiyöz hastalık veya spontan kanama gibi çok farklı klinik tablolar ile karışımıza gelebilir. Özellikle bazı türlerinde lenfadenomegali ve splenomegali saptanır. Lökosit dağılımında lenfosit ve/veya monosit oranları çok yüksek ise dikkatli olmalı ve bunların gerçekten lenfosit-monosit olduğundan emin olmak için periferik yaymayı değerlendirmeliyiz. Hemogram cihazı blastik hücre ile lenfosit-monositi ayırt etmez. Periferik yaymada blastik hücrelerin görülmesi tanı koyduracaktır. Lökosit sayısının düşük olduğu bazı lösemi olgularında (alösemik lösemi) periferik yayma tanı koymada yeterli olmaz, kemik iliği aspirasyon ve biopsisi gerekir.

Hızlı ve fazla trombosit yıkımı immün mekanizmalarla olabilir. Primer veya sistemik lupus eritematozis (SLE) gibi bazı otoimmün hastalıkların seyriinde sekonder olarak immün trombositopeni görülebilir. Tüketime bağlı trombositopenilerden TTP/HÜS patofizyolojik benzerliğe sahiptir ve birlikte trombotik mikroanjyopatiler başlığı altında ele alınırlar. Bunlarda trombositopeninin sebebi fazla tüketimdir. Mikroanjyopatik hemolitik anemi temel karakteristiklerindedir. Klinik tabloya kanamadan ziyade mikrodolaşımda gelişen tromboz hakimdir. Kanama daha seyrek karşılaşılabilen bir bulgudur. Çoklu organ tutulumundan dolayı başta santral sinir sistemi ve böbrekler olmak üzere birçok organda gelişen hasarla ilişkili semptom ve bulgular, ikter ve/veya subikter ve bazı hastalarda yüksek ateş saptanır. En önemli periferik yayma bulgusu eritrosit fragmantasyonu (parçalanmış eritrositler-şıştosit) saptanmasıdır. LDH ve indirekt bilirubin yüksekliği yanında bu hastalıklarda (özellikle HÜS) kan üre ve kreatinin düzeylerinde de yükseklik beklenir.

Normalde trombositlerin 1/3'ü dalakta tutulur. Dalağın büyüdüğü durumlarda trombositlerin daha büyük bir kısmı burada tutulur ve trombositopeni gelişir. Büyüyen dalağın çevre organlara basısına ait semptomlar, sol üst kadran ağrısı ve fizik muayenede traube alanını dolduran ve kosta kavsini geçen dalak (splenomegali) tespit edilir.

Kanama eğilimi olan bir hastada en önemli tarama testleri trombosit sayısı, PT ve aPTT ölçümüdür. Primer hemostaz bozukluğu düşünülen bir hastada PT ve aPTT normal, trombosit sayısı düşük veya trombosit fonksiyonu bozuk saptanacaktır. Primer hemostaz bozukluğu yapabilecek yukarıdaki hastalıkların tanısına en önemli katkıyı sağlayacak laboratuvar testleri hemogram (tam kan sayımı) ve periferik yaymadır. Kan sayımında trombosit sayısı düşük olan bir hastada çok sofistike ileri tetkiklere geçmeden önce bunun psödotrombositopeni (EDTA'lı tüpte trombositlerin lökositlere yapışmasına bağlı yalancı düşüklük) olmadığından emin olmak gerekir. Periferik yaymada da yeterli trombosit kümesi yoksa bu gerçek trombositopenidir. Bazı hastalarda kemik iliği aspirasyon ve biopsisi yapmak gerekebilir. Kan sayımı değerlendirirken trombosit sayısının yanı sıra lökosit sayısı ve dağılımı ile hemoglobin-hematokrit değerleri ve eritrosit göstergeleri de dikkatlice incelenmelidir. Batın ve yüzeyel ultrasonografi splenomegali ve lenfadenopatiyi saptamada yardımcı olacaktır.

### Örnek Hastada Saptananlar

Hastanın fizik muayenesinde dış çekim yerinde taze sızıntı tarzında kanama dışında özellik saptanmadı. Kanama zamanı 14 dakika olarak ölçüldü (normal: 2-7 dakika). Tam kan sayımında (hemogram) trombosit sayısı 35.000/mikroL, Hb:10 g/dL, Htc: %30, MCV: 72/fL, Lökosit sayısı: 7.000/mikroL (%72 nötrofil) saptandı. Periferik yaymada trombosit kümesi görülmedi, lökosit morfolojisi ve dağılım normaldi, anormal hücre

görülmedi, eritrositlerde mikrositoz ve hipokromi saptandı, parçalanmış eritrosit görülmedi. Vitamin B12 ve folik asit düzeyleri, LDH, indirekt bilirubin ile üre ve kreatinin düzeyleri, PT ve aPTT normal saptandı. Batın ve yüzeyel ultrasonografide organomegali saptanmadı.

### Hasta Hakkında Verilen Bilgilere Göre Ayırıcı Tanıda Kalan Hastalıklardan Hangileri Dışlandı ve Ön Tanı Nedir?

Hastada trombositopeni ve hipokrom-mikrositer anemi mevcut. Splenomegali olmaması sebebiyle dağılıma bağlı trombositopeni dışlanmıştır. Periferik nöropati, glossit ve subikter olmaması, hemogramda MCV'nin düşük olması, periferik yaymada makroovalositoz olmaması, normal serum vitamin B12 ve folik asit, indirekt bilirubin ve LDH düzeyleri ile megaloblastik anemiler dışlanmıştır. Keza periferik yaymada displastik değişikliklerin olmaması ve hastanın genç yaşta olması nedeniyle myelodisplastik sendrom dışlanmıştır. Organomegali olmaması, periferik yaymada blastik hücre görülmemesi ile akut lösemiler dışlanmıştır. Nörolojik tutulum ve ateş olmaması, normal serum üre, kreatinin, LDH ve indirekt bilirubin düzeyleri, periferik yaymada parçalanmış eritrosit (şıştosit) görülmemesi ile TTP/HÜS dışlanmıştır. Hipokrom-mikrositer anemisi anormal menstrüel kayıplarla ilişkili demir eksikliği anemisi ile uyumludur. İmmün trombositopenik purpura (İTP) tanısı diğer trombositopeni sebeplerinin dışlanması ile konur. Trombositopeni yapan diğer hastalıkların dışlanması gerekir. Aplastik anemi bisitopeni veya pansitopeni ile gelebilir, mevcut bulgular kesin olarak dışlamaya yetmez. Fazla yıkıma bağlı trombositopeni sebeplerinden birisi de yaygın damar içi pıhtılaşmadır. Bunlarda trombositlerin yanı sıra pıhtılaşma faktörlerinin de aşırı tüketimi vardır ve PT, aPTT uzaması görülür

### Ön Tanılar

İTP?

Otoimmün hastalık (özellikle SLE)?

Aplastik anemi?

### Hastanın Öntanıları/Tanısına Göre Tedavi veya Sevk Planı.

35.000/mikroL trombosit sayısı kranial kanama dahil ciddi kanamalara yol açabilecek bir durumdur. Dış çekim yerine lokal bası ile kanama durdurulmaya çalışılmalı ve hasta trombositopeni sebebini araştırmak ve tedavisi için bir hematoloji veya dahiliye kliniğine sevk edilmelidir.

### KAYNAKLAR

1. Zuckerman KS: Approach to the anemia. In: Goldman & Ausiello. Cecil Medicine, Philadelphia, Elsevier, 2007.
2. Schechter GP: Differential diagnosis of anemia. In: Young NS, Gerson SL, High KA, ed. Clinical hematology. Philadelphia; Mosby. 2006:1037-1048.
3. Lawrence LK Leung: Approach to the adult with a suspected bleeding disorder. In Alice MA. Uptodate.



# ANEMİYE YAKLAŞIM

Prof. Dr. Ali Özdemir

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

## ANEMİYE YAKLAŞIM

Anemi hem bir hastalık hem de altta yatan bir hastalığın önemli bir bulgusudur. Vücut dokularına yeterli oksijenin taşınabilmesi için gerekli olan kırmızı kan hücrelerinin eksikliği, eritrosit kitlesinde azalma ya da çevre kanında hemoglobin (Hb) miktarının kişinin yaş ve cinsiyetine göre normal kabul edilen değer altında olması şeklinde değişik tanımları vardır. Pratikte en sık Hb değerine göre tanım kullanılır. Buna göre Hb değerinin erkeklerde 13 gr/dL, kadınlarda 12 gr/dL ve gebelerde 11 g/dL'nin altında olması anemi olarak kabul edilir.

Bir hastayı anemi yönünden değerlendirirken sorulması ve cevaplanması gereken 5 soru vardır:

1. Hasta anemik mi?
2. Anemi konjenital veya edinsel mi?
3. Hastanın ilaç ya da toksine maruziyeti var mı?
4. Kan kaybı veya hemoliz bulgusu var mı?
5. Sistemik veya kronik inflamatuvar hastalık bulgusu var mı?

Birinci sorunun cevabı Hb değerine bakılarak verilir. Hb değerine göre anemi tanımının bazı handikaplarının olduğu da bilinmelidir. Normal kabul edilen değer toplumun %95'ini temsil eden bir değerdir. Dolayısı ile Hb değerine bakılan kişilerin %2,5'u normal referans aralığın üzerinde Hb değerine sahip olacak ve polistemik olarak değerlendirilecek ve %2,5'u referans aralığının altında Hb değerine sahip olacak ve anemik olarak değerlendirilecektir. İlâveten akut kan kaybı durumunda başlangıçta Hb değeri değişmezken hipervolemi durumunda eritrosit kitlesi azalmadığı halde Hb değeri dilüsyona bağlı düşük ölçülür. İlâveten Hb değerine bağlı anemi tanımında fizyolojik faktörler hesapta yoktur. Şöyle ki düşük O<sub>2</sub> affiniteli hemoglobin varyantına sahip bir kişi Hb değerine göre anemik olduğu halde doku oksijenizasyonu normal olduğu için fizyolojik olarak normaldir.

İkinci soruya cevap öz veya soygeçmiş anamnezinde anemi, splenektomi, demir-B12 veya folat tedavisi görüp görmediği gibi hususlar sorgulanarak cevap aranır. Negatif aile öyküsünün konjenital anemileri dışlamaya yetmeyeceği de unutulmamalıdır. Üçüncü soruya cevapta ilaç ve toksinlerle maruziyet sorgulaması önemlidir. İlaç ve toksinler kemik iliği inhibisyonu, immün veya oksidatif stress, kan kaybı gibi çeşitli mekanizmalarla anemiye yol açar. Reçetesiz satılan ilaçlara ve çevresel toksinlere maruziyet de dikkatle sorgulanmalıdır.

Dördüncü soruya, yani kanama veya hemoliz bulgusu var mı sorusuna cevap ararken kanama ve hemolizin sizin değerlendirmeniz esnasında aktif olmayabileceği, yani epizodik olabileceği akılda tutulmalıdır. Bu durumda kuvvetli şüphe varsa 1-2 hafta ara ile değerlendirmenin tekrarlanması gerekir. Anamnezde kanama öyküsü (menses, epistaksis, hemoptizi, hematemez, melana, hematokezya ve hematüri) iyi sorgulanmalı, terapötik ve tanısal flebotomi, yerine konmamış cerrahi kan kayıpları, hemodiyaliz gibi potansiyel kan kayıp kaynağı gözden geçirilmemelidir. Demir eksikliğine işaret eden pika, dilde yanma, cheliosis, koilonychia gibi semptomlar kronik kan kaybını düşündürmelidir. Sarılık veya hepatit, kolesistolithiazis veya kolesistektomi, splenektomi, koyu veya kola renginde idrar epizodları hemolizi akla getirmelidir.

Beşinci soruya cevap özellikle kronik hastalık anemisine cevap bulma açısından önem arz eder. Akut faz reaktanlarının yüksekliği ile birlikte bilinen bir kronik inflamatuvar ya da enfeksiyöz hastalığın ya da malign hastalığın varlığı başka etiyojilerin yanında kronik hastalık anemisi tanısını da akla getirmelidir.

Normal bir eritrozein olabilmesi için öncelikle yeterli kök hücrenin varlığına ihtiyaç vardır. İlâveten hücre çoğalması için B<sub>12</sub> vitamini ve folik asit gibi hammaddelerin yeterli miktarda bulunması gerekir. Hücrelerin çoğalıp gelişebileceği uygun bir mikroçevre olmadan yeterli bir hematopoez olmayacaktır. Uygun mikroçevreden hem anatomik olarak uygun bir kemik iliğinin varlığını hem de bu çevrede yeterli hormon ve sitokinlerin var olmasını anlamamız gerekir. Oluşan eritroid seri hücresinde hemoglobinizasyon için gerekli demirin varlığına ihtiyaç vardır. Sıralanan şartlardan herhangi birisindeki eksiklik ya da bozukluk anemiye yol açar. Bütün bunların varlığında oluşan bir eritrosit ortalama 120 gün işlev görür ve sonrasında makrofajlar tarafından dolaşımdan temizlenir. Eritrositlerin yaklaşık %0,8'i bu şekilde günlük değişime uğramaktadır. Eritrositlerin 120 günden daha kısa sürede ya kanama yolu ile ya da hemoliz yoluyla vücuttan uzaklaştırılması da anemiye yol açar.

Anemik bir hastada gereksiz değerlendirme ve tedaviden kaçınmak için düzenli bir tanısal yaklaşım esastır. Bunun için 3 farklı yol izlenebilir.



1. Patogeneze göre:  
Hipoproliferatif (Retikülositopeni ile karakterize)  
Normal yapımlı (Retikülositoz ile karakterize)
2. Eritrosit morfolojisine göre:  
Mikrositer (MCV düşük)  
Normositer (MCV normal)  
Makrositer (MCV yüksek)
3. Klinik bulgulara göre:  
Akut  
Kronik

Patogeneze göre sınıflama şekil 1’de gösterilmiştir (Şekil 1). Aneminin hipoproliferatif mi yoksa normal yapımlı bir anemi mi olduğunu ayırmada en yararlı parametre retikülosittir. Morfolojik sınıflama şekil 2’te gösterilmiştir (Şekil 2). Burada ayırım hemogramda ölçülen MCV değerine göre yapılmaktadır. Hemolitik anemilerin sınıflaması şekil 3’te gösterilmiştir (Şekil 3). Anemik hastada tanı basamakları şekil 4’te gösterilmiştir (Şekil 4).

**Şekil 1. Aneminin patofizyolojik sınıflaması\***

Yapım bozukluğu (Retikülosit düşük)			Yıkım ya da kayıp (Retikülositoz)
Kök hücre	Mikroçevre	Ham Madde (genetik kod ve besin faktörleri)	
• Aplastik anemi	• Renal yetmezlik	• Demir eksikliği	Akut kanama
• Myelodisplazi	• Hipotiroidizm	• Kronik hastalık anemisi	Hemolitik anemi
• Viral enfeksiyonlar	• Kİ infiltrasyonu (malign hastalık, granüloamatöz hastalık, depo hastalığı)	• Sideroblastik anemi	
• Toksin-ilaç	• Kronik hastalık anemisi	• B <sub>12</sub> eksikliği	
		• Folat eksikliği	
		• Talasemi	

**Şekil 2. Anemilerin morfolojik sınıflama\***

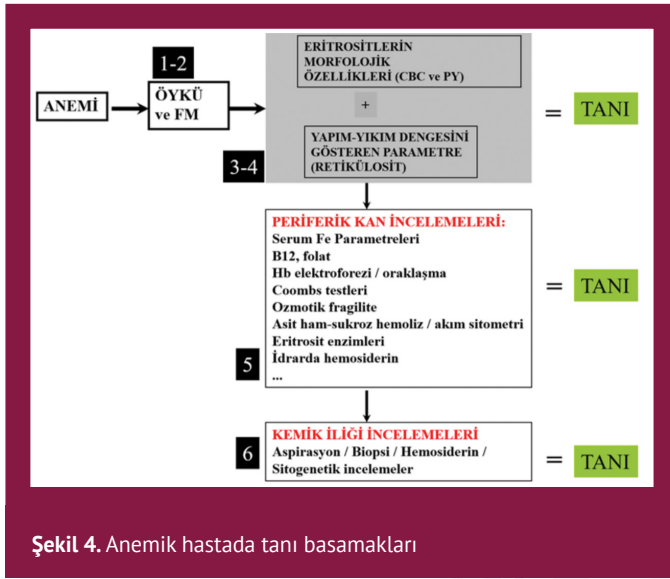
Mikrositik (Hb yapımı)	Normositik (Eritrosit yapımı ya da yıkımı)	Makrositik (Eritrosit yapımı ya da yıkımı)
Demir eksikliği	Kronik hastalık anemisi	Megaloblastik anemi (B <sub>12</sub> -folat)
Talasemi	Renal yetmezlik	Hipotiroidizm
Kronik hastalık anemisi	Hipotiroidizm	Kök hücre bozukluğu (Aplastik anemi, myelodisplazi)
Sideroblastik anemi	Kemik iliği infiltrasyonu	KC hastalığı
	Kök hücre bozukluğu (Aplastik anemi, myelodisplazi)	Hemolitik anemi (Retikülositoz)
	Erken dönem Fe eksikliği	Kanama (Retikülositoz)
	Dismorfik anemi	
	Myelodisplazi	
	Kanama	
	Hemoliz	
	Orak hücreli anemi	

**Şekil 3. Hemolitik anemi patofizyolojik sınıflama\***

İmmün olmayan					İmmün
Eritrosite bağlı*			Eritrosit dışı**		
Membran	Enzim	Hemoglobin	Ekstravasküler	İntravasküler	
Sferositoz	G6PD	Stabil olmayan Hb	Hipersplenizm	MAHA	Sıcak Ab
Ovalositoz	Prüvat kinaz			Kardiyak hemoliz	Soğuk Ab
Elliptositoz	P5' naz			Üremi	
Vb.	Vb.			KC hastalığı	

\*Eritrositteki defekten kaynaklanan hemolitik anemilerde sebep KONJENİTAL (PNH hariç).

\*\*Eritrosit dışı sebeplere bağlı hemolitik anemilerde sebep EDİNSEL (konjenital hemolitik üremik sendrom hariç)



Şekil 4. Anemik hastada tanı basamakları

Özellikle öykü (Tablo 1) ve fizik muayene (Tablo 2) hemogram (Tablo 3) ve periferik yayma (Tablo 4) ile birlikte çok önemli ipuçları sağlayacaktır.

\*Aneminin sebebi yapım azlığı mı yoksa kanama ya da hemoliz mi sorusuna cevap retikülosite bakılarak verilir. Özellikle normal MCV'li anemilerin ayırıcı tanısında bakılması gerekli bir parametredir. Yapım eksikliğine bağlı anemilerde retikülositopeni, kanama ya da hemolize bağlı anemilerde ise retikülositoz saptanır. Retikülosit sayısı yerine düzeltilmiş retikülosit oranı (sayılan oran X (Htc/45) veya retikülosit üretim indeksini (düzeltilmiş retikülosit oranı / düzeltme faktörü) kullanmak daha doğrudur. Düzeltme faktörü belli Htc değerleri için belirlenmiş bir sabitedir (Htc %4-45 için 1, %35-39 için 1,5; %25-34 için 2, %15-24 için 2,5; %5-14 için 3). Retikülosit üretim indeksinin >3 olması kanamaya yeterli kemik iliği cevabının olduğunu, yani hemoliz ya da kanamayı gösterirken <2 olması yetersiz kemik iliği yanıtını gösterir. İki-üç arası değer borderline olarak değerlendirilir.

Tablo 1. Aneminin nedeninin saptanmasında öykü

Özellik	Yorum
Semptomların yavaş yavaş mı yoksa ani mi başladığı	Nutrisyonel anemilerin yavaş yavaş, hemolizin ise ani olarak başlaması çok muhtemeldir.
Semptomların süresi	Nutrisyonel anemilerin daha uzun sürede, hemolizin ise yeni yakın zamanda başlaması çok muhtemeldir
Eski kan sayımı var mı? Ne zaman?	Varsa eski kan sayımlarının normal olması herediter bozuklukları dışlamaya yardım eder.
Daha önce anemi tanısı almış mı? Fe, B <sub>12</sub> veya folat tedavisi almış mı? Ne zaman?	Evet ise, önceki hastalığın olası rekürrensine işaret eder.
Ailede anemisi olan var mı?	Olası hemoglobinopati, membran defekti, talasemi veya enzim eksikliği
Bağırsak alışkanlığında değişiklik, siyah veya kahverengi gaita, hematoktezya var mı?	Peptik ülser, kolon kanseri veya diğer GİS malignitelerden Fe kaybı, folat malabsorpsiyonu veya B <sub>12</sub> eksikliği
Diyet: Et, süt ürünleri, taze meyve ve sebze?	Yeterli Fe (et), B <sub>12</sub> (et, süt ürünleri) ve folik asit (taze meyve ve sebze) alıyor mu?
Kullandığı ilaçlar?	Folat metabolizması ile etkileşim (sulfa ilaçlar, trimethoprim, anti epileptikler), enzim eksikliğinde hemolize sebep olan oksidan ilaçlar, NSAA'ı ilaçlardan dolayı kan kabı...
Tıbbi özgeçmiş	İnflamatuvar veya malign hastalıktan dolayı kronik hastalık anemisi, böbrek hastalığından dolayı eritropoetin eksikliği...
Alkol tüketimi	Folat metabolizması ile etkileşir, KC hastalığına yol açar
Menstrüel sorgulama (kadınlarda)	Menometrorajide Fe kaybı
Reprodüktif öyü (kadınlarda)	Gebelikte Fe kaybı
Mesleği ve hobileri	Kİ'ne toksik olan kimyasallara maruziyet (Organik çözücüler, hidrokarbonlar, kurşun vs.
Sarılık veya koyu idrar	Hiperbilirubinemi hemoliz veya inefektif eritropoezi gösterebilir
Kilo kaybı	Malignitelerde (sık), megaloblastik anemi
Ateş, gece terlemesi?	Maligniteler (sık), kronik enfeksiyon
Abdominal rahatsızlık veya dolgunluk	Splenomegali, lenfoma, kronik KC hastalığı, myeloproliferatif hastalıklar
Ağız veya dilde yanma	Megaloblastik anemide sık, Fe eksikliğinde de meydana gelebilir
Bacalarda parestezi, güçsüzlük	B <sub>12</sub> eksikliği

**Tablo 2. Anemi nedeninin saptanmasında fizik muayene**

Sistem	Önemi
Genel görünüm	Hemoliz veya megaloblastik anemide sarılık, tiroid hastalığına bağlı kaşeksi, tremor veya miksödem, KC hastalığında spider angioma, Fe eksikliği anemisinde spoon nail (kaşık tırnak) vs.
Göz muayenesi	Hemolizde skleralarda ikter, Fe eksikliği ve diğer anemilerde retinal kanamlar
Baş-boyun	Fe eksikliği ve megaloblastik anemilerde glossit ve angular stomatit
Kalp	Anemiye bağlı sistolik akım üfürümleri
Abdomen	Kronik hemolitik anemilerde splenomegali, lenfoma ve myeloproliferatif hastalıklarda hepatosplenomegali, intraabdominal malignitelerde mass lezyon
Lenfatik sistem	Lenfomalarda lenfadenopati
Sinir sistemi	B12 eksikliğinde periferik nöropati, serebellar ve kortikal disfonksiyon

**Tablo 3. Aneminin nedeninin saptanmasında hemogram**

Parametre	Yorum
Hb (g/dL)	Aneminin belirlenmesi
Kırmızı küre (X10 <sup>6</sup> /µL)	Sayı az ise yapım azalmış ya da yıkım artmış, yüksek ise talasemi
MCV (fL)	Düşük ise mikrositer, normal ise normositer, yüksek ise makrositer anemi
MCH (MCHC) (pg & g/dL)	Düşük ise hipokrom, normal ise normokrom, yüksek ise sferosit
RDW (%)	Yüksek ise anizositoz

**Tablo 4. Aneminin değerlendirilmesinde periferik yayma**

Bulgu	Eşlik eden anemi
Oval makrosit, hipersegmente nötrofil	Megaloblastik anemi
Şistozit	Travmatik hemoliz
Mikrosferosit	İmmün hemoliz, herediter sferositoz
Elliptosit (>%25)	Herediter elliptositoz
Target cel (hedef hücre)	Thalasemi, karaciğer hastalığı, diğer hemoglobinopatiler
Bazofilik stipling	Thalasemi, kurşun zehirlenmesi
Hipokrom-mikrositer eritrositler, az sayıda elliptosit	Demir eksikliği
Sickle cell	Sickle cell hastalık ve varyantları
Çekirdekli eritrositler	Hemoraji, hipoksi veya postsplenektomi sonrası yoğun kemik iliği stimülasyonu
Çekirdekli eritrosit + İmmatür granülosit	Tümör, granülom, enfeksiyon veya lipid depo hastalığı ile kemik iliği infiltrasyonu
Çekirdekli eritrosit+ İmmatür granülosit +Tear drop şeklinde eritrositler	Myelofibrozis
Rulo formasyonu	Multipl myelom ve makroglobulinemi
Aglütine eritrositler	Soğuk aglütinin hastalığı
Parazit	Malarya, trypanosomiazis, babesiozis

\*Kanamanın erken döneminde anemi normositer iken, anemiye cevap olarak yapım artışı sonucu retikülositler dolaşıma geçinde makrositer anemi olarak görülür. Retikülositler normal erişkin eritrositlerden daha büyük hücrelerdir. Bir hastada hem mikrositoz yapan anemi hem de makrositoz yapan anemi birlikte ise (demir eksikliği +megaloblastik anemi gibi) normositer anemi olarak görülür ve dimorfik anemi olarak adlandırılır. Bu hastaları değerlendirmede periferik kan yayması değerlendirmesi çok değerlidir.

\*İmmün hemolitik anemi ile non-immün hemolitik anemi ayrımında en önemli test direkt Coombs testidir.

Hastaların büyük çoğunluğunda iyi bir anemnez ve fizik muayene ile birlikte kan sayımı ve periferik yaymadaki eritrosit morfolojisi ve yapım-yıkım dengesini gösteren retikülosite bakarak tanı koymak mümkündür. Kesin adını koymak için 5. basamakta belirtilen testler ve nadiren 6. basamaktaki testlere başvurulur.

## KAYNAKLAR

1. Mentzer WC. Causes and diagnosis of iron deficiency and iron deficiency anemia in adult, in Auerbach M. Uptodate, 2021:1-47.
2. Zuckerman KS: Approach to the anemia. İn: Goldman & Ausiello.Cecil Medicine, Philadelphia, Elsevier, 2007.
3. Schechter GP: Differential diagnosis of anemia. İn: Young NS, Gerson SL, High KA, ed. Clinical hematology. Philadelphia; Mosby. 2006:1037-1048.



# MEGALOBLASTİK ANEMİ

Prof. Dr. Abdulbaki Kumbasar

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

## GİRİŞ VE TANIM

Megaloblastik anemi, sıklıkla B12 (kobalamin) ve folik asit eksikliğinde oluşan, kemik iliğinde periferik kanda özellikle eritroid seri elemanlarında olmak üzere morfolojik anormallikle seyreden makrositer bir anemidir. Pernisiyöz anemi (Addison-Biermer hastalığı) ise paryetal hücre ve internsek faktöre karşı oluşan antikolar nedeniyle meydana gelen intrinsek faktör (İF) eksikliği ve buna bağlı gelişen megaloblastik anemiye verilen isimdir.

Megaloblastik anemide DNA sentezinde gerekli olan vitamin B12 ve folik asit eksikliğine bağlı olarak nükleus olgunlaşması geri kalırken, sitoplazmik olgunlaşma normal olarak devam etmektedir. Bu nükleer-stoplazmik dissosiasyon morfolojik olarak megaloblastik değişim olarak tanımlanır.

## EPİDEMİYOLOJİ

B12 ve folat eksikliği ülkelere göre oldukça değişkendir. Dünyanın yoksul bölgelerinde beslenme yetersizliğine bağlı B12 vitamini eksikliği sıklığının oldukça yüksek olduğu (%22-66) bildirilmiştir. Ülkemizde Şanlıurfa'da yapılan bir çalışmada bu oran %41,24 olarak bulunmuştur. Folatın diyetle yetersiz alımı ve emilim bozuklukları yaşlı bireylerdeki folat yetersizliğinin önemli sebeplerindendir. Ayrıca bu yetersizliğe; 60 yaş üstü bireylerin %20-50'sini etkiler.

## ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Megaloblastik anemiler, makrositöz ve aneminin beraber olduğu, kemik iliği incelemesinde anormal morfolojili (megaloblast) ve hiperplazik eritroid serinin görüldüğü anemilerdir. Genellikle vitamin B12 ve folik asit eksikliğine bağlı görülmektedir. Yaşla beraber sıklığı artmaktadır.

## ETİYOLOJİ

I. Vitamin B12 eksikliği:

1- Yetersiz alım: Katı vejetaryen

2- Emilim bozukluğu

a- İntrinsik faktör (İF) eksikliği en sık nedendir.

a1. Pernisiyöz anemi (İF'ye karşı antikor)

a2. İF'nin konjenital yokluğu veya anormallığı

a3. Postgastrektomi

a4. Gastrik mukoza atrofi

b-İnce bağırsak emilim bozukluğuna neden olan intestinal hastalıklar;

b1. İleum rezeksiyonu

b2. İleitis

b3. İnfiltratif hastalıklar (lenfoma, skleroderma)

b4. Çölyak hastalığı

b5. Tropikal sprue

b6. Kör loop sendromu: Bakteriyel aşırı çoğalma

b7. Kronik pankreatit

c- Emilim bozukluğu diğer nedenleri;

- Diphyllobothrium latum (balık tenyası)

- İlaç: Kolsişin, PAS, neomisin

II. Folik asit eksikliği:

1. Beslenme bozukluğu:

Süt çocukluğu, ileri yaşlılık ve yoksulluk, psikiyatrik bozukluklar, alkolizm.

2. Emilim bozuklukları:

Malabsorpsiyon sendromu: Tropikal sprue, Çölyak hastalığı, Crohn hastalığı, vb.

3. Gereksinimin artması:

Gebelik, bebeklik ve büyüme çağı

4. Aşırı kullanım ve kayıplar:

Kronik hemolitik anemiler, myeloskleroz, hemodiyaliz. Artmış hücre proliferasyonu, eksofoliyatif dermatit.

5. İlaçlar: Antiepileptikler, folik asit antagonisti etki gösterenler (metotreksat gibi antimetabolitler, primetamin, trimetoprim), oral kontraseptifler, alkol, primetamin)

III. Nadir nedenler:

- Orotik asidüri

• Doğumsal kobalamin metabolizması kusurları

-Lesch-Nyhan sendromu

-Tiamine yanıtı megaloblastik anemi

-Homosistinüri, metil malonik asidüri

-Folat metabolizması enzim eksiklikleri

Metil tetrahidrofolat transferaz



Formimino transferaz  
Dihidrofolat redüktaz

### B12 Vitamini (Kobalamin)

Kobalamin yalnızca mikroorganizmalar (bakteri ve küf mantarları) tarafından sentezlenmektedir. İnsanlar için tek kaynak karaciğer, et, böbrek, yumurta, deniz ve süt ürünleri gibi hayvansal besinlerdir.

Sebze, meyve ve diğer hayvansal olmayan besinler kobalamin içermez ve B12 kaynağı değildir.

Normal bir batı diyeti günlük olarak 5-30 µg kobalamin içermektedir.

Erişkin günlük olarak idrar ve dışkıyla 1-3 µg (vücut depolarının yaklaşık %0,1'i) kaybeder. Vücudun kobalamini indirgeme yeteneğini olmadığından günlük gereksinim de yaklaşık olarak 1-3 µg'dir. Vücut depoları 2-3 mg'dir. Kaynaklar tamamen kesilse bile 3-4 yıl kadar yeterli olmaktadır.

Kobalamin emilimi için iki mekanizma vardır. Biri passif diğeri aktif emilimdir. Passif emilim hızlı, ancak aşırı derecede yetersizdir. Bu işlem ile oral alımın %1'inden azı emilir.

Normal fizyolojik mekanizma ise aktif emilimdir, İF aracılığı ile olur ve ileumda ortaya çıkar. Besinlerle alınan kobalamin mide, dudenum ve jejunumdaki enzimler tarafından gıdadaki proteinlerden ayrıştırılır ve haptocorinler (HC) olarak bilinen ve tükürükte bulunan kobalamin bağlayıcı glikoproteinle (R-Protein) midede hızla birleşir. Bağırsakta HC pankreatik tripsin ile sindirilir ve kobalamin İF'ye transfer olur. İF mide korpus ve fundusundaki gastrik parietal hücrelerde yapılır ve sekresyonu hidroklorik aside paralellik gösterir. İF-kobalamin kompleksi, İF'nin enterositlerin mikrovillus membranındaki spesifik reseptörüne (cubilin) bağlanır ve ileuma geçer. Kobalamin-İF kompleksi İF'den ayrıldığı yer olan ileumda ileal hücrelere girer. Daha sonra İF serbest kalır kobalamin transkobalamin (TC) II'ye bağlanır ve portal dolaşıma geçer (Şekil 1).

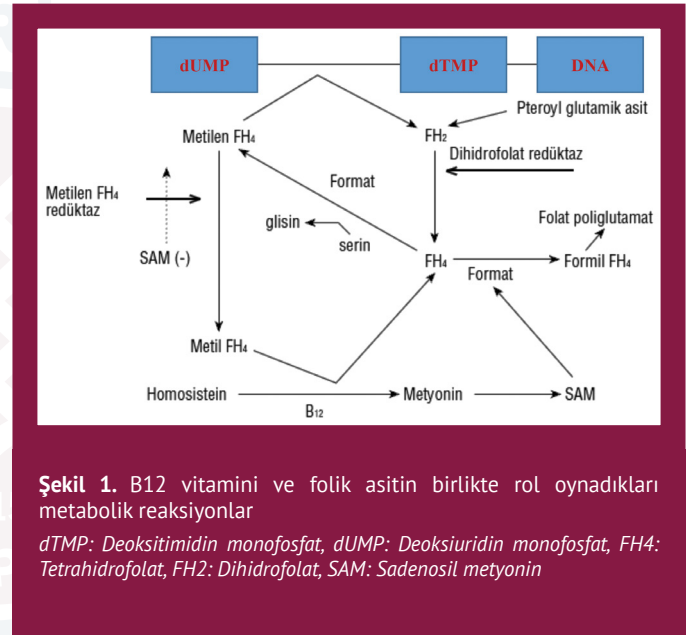
Plazmadaki kobalamin (B12 vitamini) daha ziyade metilkobalamin şeklindedir ve transkobalaminlere (TC) bağlıdır. İki tip TC vardır. TCI daha ziyade bir depo fonksiyonu içermekte ve B12 vitamininin %90 kadarını bağlayabilmektedir. Granulositlerde yapılıdır.

Plazmadaki diğer temel transport proteini TC II'dir. Karaciğerde ve makrofaj, ileum ve endotelyum gibi diğer dokularda sentezlenmektedir. Plazma kobalaminlerinin %10-30'unu oluşturur ve fizyolojik olarak çok önemlidir. Eksikliği ciddi bir megaloblastik anemi nedenidir.

### Folat (Folik asit)

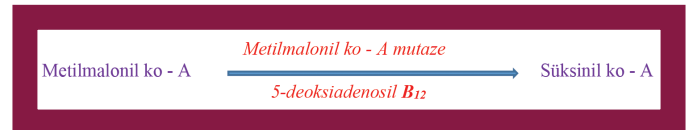
Besinsel folat, folik asitdir (pteroylglutamik asit) doğal folatların %70-90'ı folat poliglutamatlardır. Birçok besin folat içerir. Karaciğer, maya, ıspanak ve diğer yeşil sebzeler ve fındıkta (>100 µg/100 g) en yüksek düzeydedir. Ortalama bir batı

diyetinde total folat içeriği yaklaşık 250 µg'dir ancak miktarı pişirme yöntemi veya yenen gıdanın tipine bağlı olarak büyük oranda değişiklik gösterebilir. Folat özellikle bol miktarda su ile ısıtılmayla kolayca parçalanır. İnce bağırsağın üst bölümlerinden emilirler gıdalardaki folatın %50'si direkt olarak emilir. Plazmada 1/3'ü albümine bağlı diğer bölümü ise serbest dolaşır. Bu dolaşan folatın büyük kısmı monoglutamat şeklinde olan 5-MTHF'dir. Erişkinde en büyük deposu karaciğer olup toplam vücut folatı yaklaşık 10 mg'dir. Bir erişkinin günlük gereksinimi 100 µg'dir ve bu yüzden normal erişkinlerde depolar ancak 3-4 ay yeterli olup gebelik, laktasyon hemolitik anemi gibi ihtiyacın arttığı durumlar ve emilim bozukluklarında şiddetli folat eksikliği hızla gelişebilir.



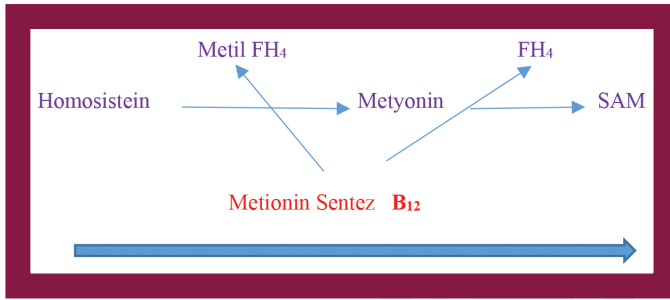
B12 vitaminine bağımlı iki reaksiyon bilinmektedir. Bunlardan birincisi metilmalonil ko-enzim A'dan süksinil ko-enzim A oluşumudur. Bir diğer reaksiyon ise homosisteinden metyoin oluşumudur.

1- Metilmalonil ko-enzim A'dan süksinil ko-enzim A oluşumu:



Süksinilkoenzim A oluşumu, tamamen B12 vitaminine bağımlıdır ve lipidi karbonhidrat metabolizmasına bağlıdır. Propiyonik asit metabolizmasının bir ürünü olan L-metilmalonil-CoA'yı L-metilmalonil-CoA mutaz enzimi ile süksinil-CoA'ya dönüştürmek için adenosil-kobalamin kullanır. Mutaz, adenosil-kobalamin eksikliği ile bloke edildiğinde, metilmalonil-CoA, metabolik akıbeti bilinmeyen bir bileşik olan metilmalonik aside hidrolize olur. Bu yolda folat metabolizmasının rolü yoktur. B12 vitamini eksikliğinde propiyonat normal olarak metabolize edilemez ve miyelin kılıfı anormal bir yağ kompozisyonuna sahip olur.

2- Homosisteinden metyonin oluşumu:



SAM myelin içinde gerekli olabilen bazı transmetilasyon reaksiyonlarında yer alır. Bu durum B12 vitamini eksikliğinde oluşan nöropatileri açıklamada ileri sürülen bir hipotezin temelini oluşturur. B12 vitamini eksikliğinin; anemi, nöropsişik bozukluk ve homosisteinemi oluşturduğu bilinmektedir. Homosisteinemi son yıllarda vasküler patolojiler yönünden bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir.

Bu reaksiyonda metil-kobalamin, metionin oluşturmak üzere homosistein metillemek için metil-tetrahidrofolat (metil-THF) kullanan enzim metionin sentaz için bir kofaktördür. Metionin, kreatin, lipidler, nörotransmitterler, DNA metilasyonu ve diğer birçok bileşiğin önemli sentezi dahil olmak üzere birçok reaksiyon için metil donörü olan S-adenosilmetiyonine (SAM) aktive eder. Bu reaksiyonda oluşan Demetile folat ürünü THF, diğer folat koenzimlerinin öncüsüdür. Bu koenzimlerden biri olan, 5, 10-metilenTHF, timidilat sentaz ile dUMP'den timidin oluşumuna katılır. Timidin, DNA sentezi için kritiktir ve urasil birikimi zararlıdır; DNA'ya dahil edilirse hücre döngüsünün uzamasına, kromozomal hasara ve olgunlaşmanın durmasına neden olabilir. Apoptoz, hücre parçalanması ve bunun sonucunda hücre ölümü ile DNA onarımının bozulması nedeniyle meydana gelebilir.

Metiyonin sentaz aktivitesindeki azalma nedeniyle THF'ye dönüştürülemeyen metil-THF oluşumuna "metilfolat tuzağı" denir. Bu, kobalamin eksikliği olan hastada ikincil bir folat eksikliği durumuna neden olur.



## HEMATOLOJİK BULGULAR

Periferik kanda anizositoz, poikilositoz ve ovalo-makrositler mevcuttur. Ek olarak mikrositoz nedeni (örneğin demir eksikliği veya talasemi trait) bulunmadıkça MCV >100 fL'dir.

Nötrofillerde hipersegmentasyon vardır (5 nükleer lobdan fazla). Lökopeni ve trombositopeni olabilir. Tüm bu değişikliklerin şiddeti aneminin derecesi ile paralellik gösterir.

### Megaloblastik Hematopoez

Kemik iliği hücreden zengindir ve eritroid dizi ön plandadır.

#### Eritroid seri

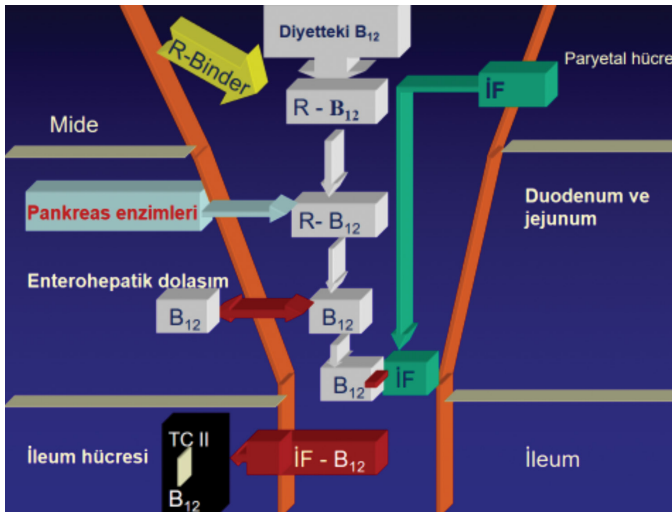
- Megaloblast olarak adlandırılan ve normoblastlara göre daha iri olan eritroblastlar görülür.
- Genç şekillerde artma gözlenir.
- Çekirdek olgunlaşması sitoplazma olgunlaşmasının gerisindedir, bu durum nükleer-sitoplazmik asenkroni olarak adlandırılır
- Çekirdek kromatini gevşek (elek) görünümlüdür.
- Mitoz sayısında artma ve anormal mitotik figürler görülebilir.
- Hücrel apoptoz intramedüller hemolize veya inefektif hemopoiezis kemik iliğindeki çekirdekli eritrositlerin ölümüne sebep olur (inefektif eritropoiezis).

**Klinik:** Megaloblastik anemide esas olarak hızlı çoğalan dokular, özellikle kemik iliği, gastrointestinal sistem ve sinir sistemi etkilenir. En sık görülen klinik bulgular; çocuklarda büyüme gelişme geriliği, hipotoni, halsizlik vb. Sık görülen klinik bulgular; halsizlik, iştahsızlık, irritabilite, stomatit, glossit, ishal ve ağır olgularda duyuusal kayıplar, paraliziler ve kişilik değişiklikleridir. Megaloblastik aneminin klinik tablosunda üç grup belirti ön plana çıkar:

**Anemi:** Halsizlik, çabuk yorulma, limon sarısı solukluk, aneminin neden olduğu kardiyovasküler belirtiler: Çarpıntı, angina, kalp yetersizliği, ortostatik hipotansiyon, efor dispnesi.

**Sindirim sistemi belirtileri:** İştahsızlık, bulantı, ishal, glossite bağlı dilde ağrı, şişlik, kızartı, tat almama, Hunter dili (kırmızı-papillar atrofik dil), splenomegali.

**Nörolojik bulgular:** Bu bulgular sadece B12 vitamin eksikliğinde gelişir. Periferik nöropati, medulla spinalis arka ve yan kordon dejenerasyonu, optik atrofi, mental bozukluklar ekstremitelerde uyuşma ve iğnelenme ilk yakınmalar arasındadır. Nörolojik muayenede en erken ve önemli bulgu diyapazonla aranan vibrasyon duyusunun kaybıdır.



### Laboratuvar Bulguları

İnefektif eritropoeze bağlı laktat dehidrogenaz (LDH) ve indirekt bilirubin artarken haptoglobin düzeyinde düşüş gözlenir. Anemi, vitamin B12 düşüklüğü ve/veya folik asit düşüklüğü, lökopeni, trombositopeni ve/veya pansitopeni görülebilir. B12 vitamin eksikliği için özel testler: Metilmalonik asit atılımı artar, Formiminoglutamat (FIGlu) atılımı (%50 olguda) artar. Hiperhomosisteinemi B12 ve folik asit eksikliğinde görülür. Formiminoglutamat (FIGlu) atılımı folik asit eksikliğinde artar. Pernisiyöz anemide parietal hücreye ve İF'ye karşı antikolar tespit edilir. Sadece B12 vitamini düzeyine bakılarak eksiklik teşhisi koymak zor olabilmektedir. Yapılan çalışmaların sonuçlarına göre 200 pg/mL değerinin altı eksiklik olarak kabul görmektedir. 200-300 pg/mL arası değerler şüpheli olarak adlandırılmakta ve klinik şüphe varlığında homosistein ve metil malonik asit düzeylerine bakmak faydalı olabilmektedir.

### Ayırıcı Tanı

Aşağıdaki megaloblastik olmayan makrositer anemilerle ayırıcı tanı yapılır

1. Akut hemolizden sonra
2. Akut lösemi (AML-M6) - miyelodisplastik sendrom
3. Bazı sitotoksik ilaçlar: Antimetabolitler: Metoteksat
4. Aplastik anemi

5. Miksödem
6. Gebelik
7. Alkolizm
8. Karaciğer hastalığı

**Tedavi ve prognoz:** Türk Hematoloji Derneği'nin 2011 yılında yayınlanan B12 Eksikliği Kılavuzu'nda eksiklik saptanması durumunda oral veya intramusküler tedavinin başlanması ve daha sonra etiyolojik sebebi araştırılması önerilmektedir. En ideal yol intramusküler enjeksiyon yolu ile B12 vitamini replasmanının yapılmasıdır ki günümüzde klasik tedavi yöntemi haline gelmiştir. Tedavi rejimi değişiklik göstermekle beraber ilk hafta her gün 1000 µg (mikrogram), daha sonra 4 hafta süre ile haftada bir kez 1000 µg ve daha sonra eksikliğin sebebi ortadan kaldırılamıyor ise ayda bir kez 1000 µg B12 vitamini replasmanının ömür boyu yapılması önerilmektedir. Oral tedavi dozu 50-2000 microg/gün olarak kullanılabilir. Tedaviye başlandıktan sonra retikülosit 2-4 günde yükselir, 4-7 günde pik yapar ve tedavi cevabını gösterir.

**Folat Eksikliği:** Oral sentetik folik asit genellikle 1 mg dozda yeterli olmaktadır. Folat metabolizmasının doğumsal bozukluğu olan çocuklarda daha yüksek dozlara ihtiyaç vardır, genellikle parenteral uygulanır. Folik asit tedavisinden önce vitamin B12 eksikliği mutlaka ekarte edilmelidir, çünkü kontrol edilemeyen nörolojik bozukluklar görülür. Folik asit tedavisine cevap hızlıdır, 1-2 günde klinik düzelme başlar, retikülosit 2-4 günde yükselir, 4-7 günde pik yapar. Tedaviye devam altta yatan hastalığa, persistans ve rekürrense bağlıdır. Folik asit toksisitesi minimaldir. Hereditör dihidrofolat redüktaz eksikliğinde folik asite cevap yoktur, N5-formiltetrahidrofolik asite cevap alınır. Ayrıca dihidrofolat redüktaz inhibitörlerinin (methotrexate, pyrimethamin) toksik etkilerini tedavi etmek için de folinik asit kullanılır.

### KAYNAKLAR

1. Tansu Sipahi. 9. Mezuniyet sonrası eğitim kursu. Nutrisyonel Anemilerde Yenilikler.
2. Kotchen TA. Hipertansif vasküler hastalık: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e. McGraw; Hill.
3. Eritrosit hastalıkları ve hemoglobin bozuklukları Tanı ve Tedavi Klavuzu Sürüm 1.1 -Eylül 2019.

# HEMOLİTİK ANEMİLER

Prof. Dr. Zeynep Karaali

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

## GİRİŞ

Eritrositlerin yaşam süreleri ortalama 120 gün olup, yaşlanmış eritrositlerin kemik iliği, dalak veya karaciğerdeki retiküloendotelial sistem makrofajları tarafından dolaşımdan uzaklaştırılmaları ile son bulur. Hemolitik anemiler, eritrositlerin normal yaşam sürelerinin eritrositlerin kendilerine ait yapısal değişikliklere veya, eritrosit dışı nedenlere bağlı olarak kısalmasından kaynaklanan bir anemi grubudur. Aneminin şiddeti, hemolizin oluşum hızına ve derecesine bağlıdır. Hafif hemoliz asemptomatik olabilirken, şiddetli hemolizde anemi yaşamı tehdit eden anjina ve kardiyopulmoner dekompanseasyona neden olabilir.

## EPİDEMİYOLOJİ

Hemolitik anemi tüm anemilerin yaklaşık %5'ini oluşturur. Kadın ve erkeklerde birbirine yakın oranlarda görülür. Her yaşta ortaya çıkabilir ancak kalıtsal hemolitik anemiler genellikle yaşamın erken dönemlerinde ortaya çıkar.

## ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Hemolitik anemiler, kalıtsal ya da edinsel sebeplere bağlı gelişebilir. Sınıflandırma hemolizin akut ya da kronik zeminde gelişmesine, damar içi ya da damar dışında gerçekleşmesine, hemolizin eritrosit kaynaklı olup olmamasına göre yapılabilir. Kalıtsal hemolitik anemiler eritrosit kaynaklı (intrakorpusküler/ intrinsek) nedenlere bağlı iken, edinsel hemolitik anemiler eritrosit dışı (ekstrakorpusküler/ekstresek) nedenlere bağlı çevresel değişikliklerden kaynaklanır. İntrinsek nedenlerin çoğu kalıtsal iken, ekstrinsekler daha çok edinseldir. Paroksizmal gece hemoglobinürisi (PNH) ve glukoz altı fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliğinde ise hem intrinsek hem de ekstrinsek faktörler hemoliz gelişiminde birlikte rol oynarlar (Tablo 1).

## PATOLOJİ

Eritrosit yıkımı ister dolaşımdayken (intravasküler) ister retiküloendotelial sistem (ekstravasküler) tarafından yıkılsın, hem demiri yeni eritrosit üretimi için geri kazanılır.

Ekstravasküler yıkımlarda eritrositlerin içerdiği hemoglobin dolaşıma katılmadan makrofajlarca fagosite edilir, membranları yıkılır ve hemoglobin başlıca bileşenlerine ayrılır. Geri kazanılan demir transferrin tarafından kemik iliğine taşınır. Porfirin halkası yıkılır CO açığa çıkar, geri kalan bölümden açığa çıkan bilirubin konjuge edilerek, safraya atılmak üzere karaciğere taşınır. İntravasküler yıkımlarda hemoglobin dolaşımda serbestleşir ve böbreklerden atılır. Damar içi yıkımlarda açığa çıkan hemoglobin, karaciğerde yapılan bir alfa<sub>2</sub>-glikoprotein olan haptoglobine bağlanır ve karaciğerde fagositik hücrelerde yıkılır. Bu nedenle serumda haptoglobulin düzeyi 0'a kadar düşer. Karaciğerde yapılan, bir beta-glikoprotein olan hemopeksin de hemoglobinden ayrılan hem'le bağlanarak kompleks oluşturur ve dolaşımdan uzaklaştırılarak retiküloendotelial sistemde yıkılır. Hemolizlerde hemopeksinin normal serum düzeyinde düşme olur. Hem bağlayabilen bir diğer protein albümindir, methemoglobinden ayrılan hem'in bir kısmı ile bağlanarak geç itrah edilen methemalbumini oluşturur. Plazmada uzun süre kalabildiğinden hemolizin geç tanısına da yardımcıdır. Daha yüksek düzeylerdeki hemoglobin ise plazmada serbest kalarak hemoglobinemi ve hemoglobinüriye neden olur. Plazma serbest hemoglobin konsantrasyonunun artmasıyla, plazmada pembeden kahverengine kadar değişen renk değişimi tespit edilebilir. Miyoglobüri ve hemoglobüride idrar pembeden-kırmızıya, kahverenginden-siyaha kadar benzer renk değişimleri gösterir. Ayrım elektroforez ve/veya spektrofotometre ile yapılabilir. Reabsorbe olan ve tubulus hücrelerinde, yıkılan hemoglobinden açığa çıkan demir, ferritin ve hemosiderin halinde depolanır ve hücrelerin deskuamasyonu sonucu idrarla atımı sırasında hemosiderinüri bulgusunu oluşturur.

## KLİNİK

Genel olarak hemolitik anemi başka bir hastalık durumu ile bağlantılı olduğundan hastaların anamnezi dikkatlice alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır. İrk, aile öyküsü sorgulanmalı, otoimmün hastalık belirtileri aranmalıdır.

Hemolitik anemilerin çoğunda az sayıda özgül semptom veya belirti vardır. Klinik aneminin nedenine, derinliğine ve hemolizin oluşum hızına bağlıdır. Diğer anemilerde olduğu gibi, anemi ağırsa hastalarda halsizlik, çabuk yorulma, egzersiz intoleransı, kardiyopulmoner dekompanseasyon gelişebilir.

Eritrosit membran kusuruna bağlı hemolizlerde hafif olarak etkilenen hastalarda hiçbir belirti olmayabilir, yetişkin yaşa kadar farkedilmeyebilir. Orta derecede etkilenen hastalarda anemiye bağlı semptomlar görülür, sarılık hastaların yarısında özellikle viral enfeksiyonlar sonrasında ortaya çıkabilir. Hastalar çoğunlukla bebeklik ya da çocukluk çağında sarılık, splenomegali ile tanı alırlar. Ağır olgular prenatal başlayabilir, hidrops fetalis, *in utero* fetüs kaybı ile sonlanabilir. Kalıtsal kronik anemilerde erişkin yaşa ulaştıklarında bilirubin safra taşları oluşabilir. Orak hücreli anemi sekestrasyon krizi, aplastik kriz, hemolitik kriz, akut göğüs sendromu, serbrovasküler olaylar ile prezente olabilir. Talasemide hastalığın derecesine göre asemptomatik olabileceği gibi, büyüme gelişme geriliği, hepatosplenomegali, başta yüz kemikleri olmak üzere kemik değişiklikleri görülebilir.

## RADYOLOJİ

Hemolitik anemilerde spesifik, tanı koydurucu radyolojik bulgu yoktur. Ancak etiyojolojiye bağlı olarak safra taşları, splenomegali batin görüntülemelerinde saptanabilir.

## LABORATUVAR BULGULARI

Hemolitik anemilerin tanısı öncelikle laboratuvar incelemelerine dayanır. Tanıda tam kan sayımı, periferik yayma incelemesi ve retikülosit sayımı önemlidir. Talasemiler hariç, hemolitik anemiler normokrom normositerdir. Ancak retikülosit sayısının çok yüksek olduğu durumlarda ortalama korpüsküler hacim ve eritrosit dağılım genişliği değerleri artabilir ve makrositöz söz konusu olabilir.

**Tablo 1. Hemolitik anemilerin etiyojolojik ve patogenetik sınıflaması**

<b>A. İntrensek nedenlerle gelişen hemolitik anemiler</b>	
<b>1. Eritrosit membran bozuklukları</b> Herediter sferositoz Herediter eliptositoz Abetalipoproteinemi/akantositoz Herediter stomatositoz Herediter propoikilocytosis Herediter kserositoz McLeod sendromu Paroksizmal gece hemoglobinürisi	<b>3. Eritrosit enzim eksiklikleri</b> Glikoz 6 fosfat dehidrogenaz Piruvat kinaz Glikoz fosfat izomeraz Primidin 5' nukleotidaz Hezokinaz Lesitin: kolesterol asiltransferaz Fosfofruktokinaz Trioz fosfat izomeraz Glutasyon peroksidad/redüktaz
<b>2. Globin yapı ve sentezindeki bozulmalar</b> Hemoglobin SS (orak hücre anemisi) Talasemiler Diğer hemoglobinopatiler (CC, DD, EE, vb.) Çift heterozigot hastalıklar (HbSC, orak hücreli-talasemi) Durağan olmayan hemoglobinler	
<b>B. Ekstrensek nedenlerle gelişen hemolitik anemiler</b>	
<b>1. İmmün hemolitik anemiler</b> <i>İzoantikörlere bağlı olanlar</i> Yanlış kan transfüzyonu Yeni doğanın hemolitik anemisi <i>Otoantikörlere bağlı olanlar</i> İdiyopatik Sekonder (otoimmün sendromlar) <i>İlaçlara bağlı olanlar</i>	<b>3. Enfeksiyonlar</b> Malarya Clostridium perfringens Babesiosis <b>4. Kimyasal ajanlar</b> Yılan zehiri Kurşun Kloramin
<b>2. Mekanik sebeplerle oluşanlar</b> Kardiyak hemolitik anemi Mikroanjyopatik hemolitik anemiler Trombotik trombositopenik purpura Hemolitik üremik sendrom Yaygın damar içi pıhtılaşma HELLP sendromu Malign hipertansiyon Hemodializ Vaskülitler Yürüme/maraton hemoglobinürisi Yanıklar Suda boğulma	<b>5. Diğer nedenler</b> Karaciğer hastalıkları Hipersplenizm



Eritrosit yıkımı hızı sürecin çeşitli adımları ölçülerek değerlendirilebilir. Retikülosit üretim indeksi eritrosit yıkımının dolaylı bir ölçüsüdür. Düzeltilmiş retikülosit sayısı esas alınmalıdır. Hemolitik anemi tanısında kemik iliği incelemesine nadiren ihtiyaç duyulur. Periferik kanın morfolojik değerlendirilmesi önemlidir. Retikülositler Wright boyası ile hazırlanmış preparatlarda pembe-mor renkli hücreler olarak görülürler ki buna polikromazi denmektedir. Periferik yaymada, sferositler, eliptositler, akantositler, stomatositler, hemoglobin S'in orak hücreleri, talasemilerde hedef hücreleri, Heinz cisimcikleri, mikroanjyopatik hemolizlerde şistositleri tespit etmek mümkündür.

Toplam eritrosit yıkımının göstergeleri artmış laktat dehidrogenaz ve indirekt bilirubin düzeyleridir. Araştırma amaçlı eritrosit yıkımının belirlenmesinde demir kinetiği, CO ve ürobilinojen atılımından faydalanılabilir. Artmış 51-Cr eritrosit sağkalım ölçümü ile eritrosit ömrü doğrudan ölçülebilir.

Akut intravasküler hemolizde hemoglobinemi, hemoglobüri, hemosiderinüri, methemalbüminemi ve serum haptoglobulin düşüşü saptanır. Ekstravasküler hemolizde ise etiyolojisi

oluşturan eritrosit membranı, hemoglobin veya hücre içi metabolizma anomalilerini saptamak için hemoglobin elektroforezi, osmotik fragilite testi gibi çeşitli laboratuvar yöntemlerinden ve immünolojik yıkım incelemelerinden faydalanılır.

Otoimmün hemolitik aneminin tanısı eritrosit yıkımına sebep olabilecek otoantikorların laboratuvarında saptanması ile konur. Direkt antiglobulin testi ve soğuk aglütinin titre ölçümü otoimmün hemolitik anemi tanısında rutin olarak kullanılır. Coombs testi (direkt antiglobulin-Coombs testi) eritrositlere bağlanmış immünoglobulinler (Ig) ve/veya kompleman fragmanlarının saptanması esasına dayanmaktadır. İndirekt antiglobulin-Coombs testi ise hasta serumundaki serbest antikorları araştırır. Genellikle IgG ve C3 tabiatında ılık antikorlar nedeniyle oluştuğu için kullanılan ayıraç bu antikor ve komplemanı saptayacak polispesifik ayıraç olmalıdır. Testin sonucu "+, ++, +++, ++++" şeklindedir. Hiçbir hemoliz belirtisi göstermeyen bazı kişilerde direkt antiglobulin testi pozitif bulunabilir. Bu nedenle klinik paralellik önemlidir. Yalancı negatif sonuçlar olabilir. Klinik tablo ısrarla hemolizi düşündürüyorsa ileri teknikler kullanılabilir. Nadiren hastada otoimmün hemolitik anemi olduğu halde direkt antiglobulin (Coombs) negatif bulunabilir. Bu durumda IgG ve C3 dışı antikorlar için (IgA veya IgM gibi) monospesifik ayıraçlar kullanılarak testler yapılabilir. Soğuk aglütinin hastalığından şüpheleniyorsa testler soğuk ortamda (+4° ve +220 °C) çalışılır.

## AYIRICI TANI

Taniya yönelik yaklaşım, ayırıcı tanı klinik görünümüne göre yapılmalıdır. Akut bir hemoliz atağı mı, yoksa uzun süredir devam eden kompense bir hemolitik anemi mi söz konusu, anemi akut, hemoliz intravasküler mi, ekstravasküler mi sorularının yanıtları tanısız süreçte önemlidir.

Hastanın anamnezi ve fizik muayenesi genellikle altta yatan nedene ilişkin bilgi sağlar. Örneğin; ABO uyumsuz kan veya enfekte kan ürünlerinin transfüzyonu ile gelişen

**Tablo 2. İntravasküler hemoliz nedenleri**

Kan transfüzyonu
ABO uyumsuzluğu olan kan transfüzyonu
Enfekte kan
Termal yanıklar
Yılan ısırıkları
Bakteri/parazit enfeksiyonları
Sıtma
Mycoplasma pneumoniae
Klostridyal sepsis
Mekanik kalp kapakları
Paroksizmal hemoglobüri
Paroksizmal nokturnal hemoglobüri
Paroksizmal soğuk hemoglobüri

**Tablo 3. Ekstravasküler hemoliz nedenleri**

A. Akut	B. Kronik
<p><b>Bakteri ve virüs enfeksiyonları;</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sıtma</li> <li>- Mikoplazma pnömonisi</li> <li>- Enfeksiyöz mononükleoz</li> <li>İlaca bağlı hemoliz</li> </ul> <p><b>Otoimmün hemoliz</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sıcak antikorlu (IgG) OIHA</li> <li>- Soğuk antikorlu (IgM) OIHA</li> <li>HELLP, eklampsi, preeklampsi</li> </ul>	<p><b>Hemoglobinopatiler;</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Yapısal membran bozuklukları</li> <li>- Herediter sferositoz</li> <li>- Herediter eliptositoz</li> <li>- Akantositoz</li> </ul> <p><b>Hücre içi metabolizma bozuklukları;</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Piruvat kinaz eksikliği</li> <li>- Glukoz-6 fosfat izomeraz eksikliği</li> </ul> <p><b>Çevresel bozukluklar;</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Malignite/DIC</li> <li>- TTP/HÜS</li> </ul>
<p>IgG: Immünoglobulinler G, OIHA: Otoimmün hemolitik anemilerde, DIC: Yaygın damar içi pıhtılaşma, TTP: Trombotik trombositopenik purpura, HÜS: Hemolitik üremik sendrom</p>	

# APLASTİK ANEMİ

Prof. Dr. M. Kürşat Kaptan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

## GİRİŞ

Aplastik anemi (hipoplastik anemi); kemik iliği dokusunun yetersiz hale gelip, yerine yağ dokusunun geçtiği, periferik kanda sitopenilere (anemi, lökopeni veya trombositopeni) neden olan bir hastalıktır.

## EPİDEMİYOLOJİ

Gelişmiş ülkelerde nadiren görülürse de (3-6/1.000.000 kişi/yıl), gelişmekte olan ülkelerde 3-4 kat daha fazla görülür. Gelişmekte olan ülkelerde daha sık görülmesi, daha fazla çevresel toksinler ve virüslerle karşılaşılmasına bağlı olduğu düşünülmektedir.

En sık görülme yaşı 15-25 yıldır. İkinci olarak sık görülme dönemi 60 yaş sonrasıdır.

## ETİYOLOJİ

Aplastik anemi etiyolojisine göre şu şekilde sınıflanabilir:

I. Akkiz aplastik anemi

1. İdiyopatik aplastik anemi
2. Sekonder aplastik anemi

### Radyasyon

İlaç ve kimyasal maddeler

- Klasik etkisi bilinenler (sitotoksik ajanlar, benzen)
- İdiyosinkrazik reaksiyonlar (kloramfenikol, nonsteroid anti-inflamatuarlar, sulfa gurubu)

- Antitiroid ilaçlar

- Antiepileptikler ve psikotropolar

Virüsler

İmmün hastalıklar (eosinofilik fasiit, hipoiimmünglobulinemi, timoma ve timik karsinoma)

Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri (PNH)

### Gebelik

II. Kalıtsal aplastik anemi

1. Fankoni anemisi
2. Diskeratozis konjenita
3. Shwachman-Diamond sendromu
4. Retiküler disgenezi

5. Amegakaryositik trombositopeni

6. Ailevi aplastik anemiler

7. Hematolojik olmayan sendromlar (Down, Dubowitz, Seckel)

Olguların %75-80'i idiyopatiktir. Büyük oranda T-hücrelerinin hematopoetik hücrelerde hasar oluşturmasına bağlıdır. Yaklaşık %5 olguda viral hepatit birlıkliliği vardır. Bilinen bir hepatit virüsü ile oluştuğu açıklık kazanmamıştır. Muhtemel immün kökenlidir. İlaç toksisitesi %10-15 etiyolojik nedendir. Aplastik anemili olgularda, kişiye bağlı faktörlerin yansması olarak, normal topluma göre HLA-DR2 doku antijeni 2 kat daha fazla görülür.

## PATOGENEZ

Ana bulgu kemik iliğinde hematopoetik dokunun olmaması ve hematopoezin ölçüsü olabilecek her şeyin azalmış olmasıdır. Yalnızca hematopoetik prekürsör hücreler değil, aynı zamanda eritroid, myeloid ve megakaryositik seri hücrelerinin genç formları da görülmez. Hematopoetik dokunun yerini yağın aldığı görülür. Tüm olgularda altta yatan neden;

- Hematopoetik pluripotent kök hücre sayısının azalması

- Kök hücrelerde kusur

- Kök hücrelere karşı immün reaksiyon gelişmesi ve tüm bunların sonucunda kök hücrelerin bölünememeleri ve yeterince diferansiye olamayarak kemik iliği hematopoetik dokusunu oluşturamamasıdır.

### İdiyopatik akkiz aplastik anemi

Ana neden otoimmün hasara bağlıdır. T-lenfositler aracılığı ile, kemik iliği hematopoetik hücreleri yıkıma uğratılır. T-lenfositler tarafından salgılanan interferon gamma, tümör nekrozis faktör alfa ve interlökin-2 hematopoetik progenitör hücreleri inhibe ettiği gibi hasar da oluşturmaktadır. TH1 lenfosit özelliğini yansıtan bu durum; multiple skleroz veya diabetes mellitusta görülenlerle benzerlik gösterir. Yoğun immün sistemi baskılayıcı tedaviye klinik yanıt alınabilmesi de otoimmün kusuru desteklemektedir.

### Sekonder aplastik anemi

Sıklıkla radyasyon veya sitotoksik ilaçlarla hematopoetik dokuya direkt hasar sonucunda oluşmaktadır. Daha çok geçici kemik iliği yetmezliğine neden olurlar. Antimetabolit ilaçlar (örneğin;

metotreksat) ve mitoz inhibitörleri (örneğin; daunorubicin) yalnızca geçici bir aplaziye neden olur. Ancak alkilleyici ilaçlar (özellikle busulfan) kronik aplaziye neden olabilir. Bu ilaçların, kullanılan doz ve süreye göre değişen derecede kemik iliğini baskılayıcı özellikte oldukları bilinmektedir. Ancak konvansiyonel tedavide kullanılan, kloramfenikol veya fenilbutazon gibi bazı ilaçlar, sitotoksik olmamalarına rağmen, bazı kişilerde aplastik anemi gelişmesine neden olabilmektedirler (idiyosinkrazik hematolojik reaksiyon). Bu olgularda aplazi, ilaçların kullanıldığı dönemde gelişebildiği gibi ilaç kullanımını takiben birkaç ay içinde de gelişebilir.

Virüslerin de aplastik aneminin fizyopatolojisinde yer aldığı düşünülmektedir. Kimyasallar ve virüsler direkt toksik etkilerine ek olarak, kemik iliği yetmezliği oluşturan kompleks immün reaksiyonları tetikleyebilmektedirler.

## KLİNİK

Pansitopeni veya sitopenilere bağlı semptomlar görülür;

1. Anemi: Solukluk, halsizlik, güçsüzlük
2. Trombositopeni: Kanama (burun kanaması, diş eti kanaması, menoraji) ve/veya kolayca peteşi, purpura, ekimozların meydana gelmesi
3. Nötropeni: Enfeksiyonlara artmış eğilim vardır. Enfeksiyonlar daha çok ağız ve boğaz bölgesindedir. Sıklıkla hayatı tehdit eden enfeksiyonlar gelişebilir. Ateş yükselir.

Genelde lenf nodları, karaciğer ve dalak büyümesi olmaz. Splenomegali varlığında, aplastik anemi tanısında şüpheli davranılmalıdır.

## LABORATUVAR BULGULAR

Periferik yaymada; eritrositler normokrom normositer veya makrositiktirler. Tam kan sayımında anemi, lökopeni, nötropeni ve trombositopeni görülür. Retikülosit sayısı ileri derecede azalmıştır. Kemik iliği ve periferik kanda malign veya displazi gösteren hücreler bulunmazlar.

Kesin tanı için kemik iliği biyopsisi yapılması gerekir. Sellülarite oranı tam değerlendirilemediği için, kemik iliği aspirasyonu tanı için yeterli değildir. Biyopside hiposellüler bir zeminde adacıklar halinde sellüler alanlar görülebilir. Kemik iliğinde tüm hematopoetik seri hücreleri azalmıştır ve yağ oranı artmıştır (Şekil 1).

### Tanı

Ağır aplastik anemi tanısı için aşağıdaki kriterlerin ikisi de (I+II) gereklidir;

- I. Kemik iliği sellülaritesi <25 (veya kemik iliği sellülaritesi %25-50 iken; mevcut hücrelerin <30 hematopoetik hücreler ise)

II. Aşağıdakilerden ikisi;

1. Nötrofil sayısı <500/ $\mu$ L
2. Trombosit <20.000/ $\mu$ L
3. Retikülosit <20.000/ $\mu$ L

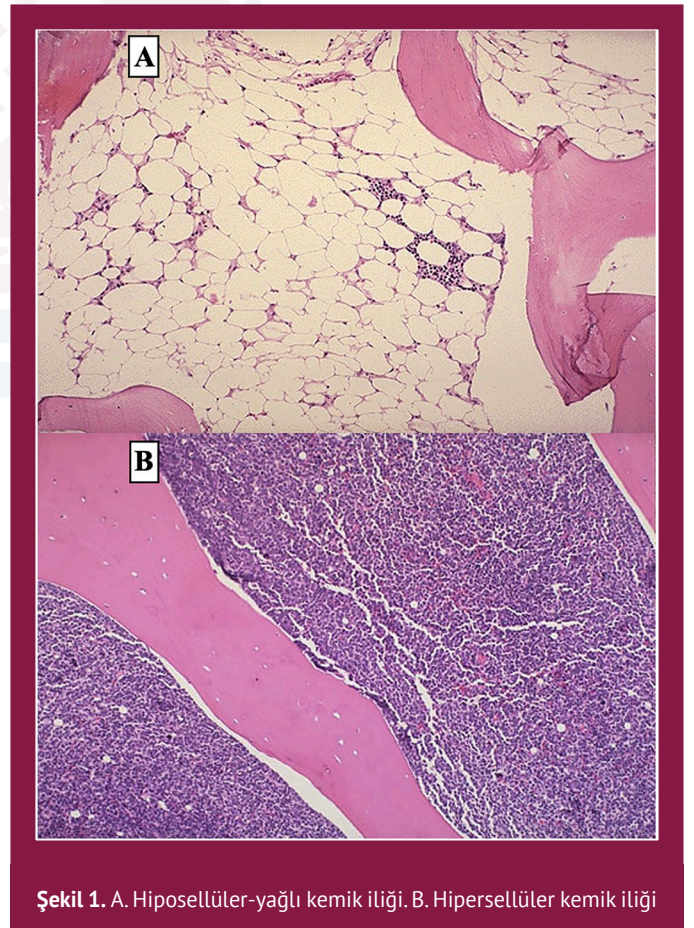
Çok ağır aplastik anemi tanısı için yukarıdaki kriterlere ek olarak nötrofil sayısının <200/ $\mu$ L olması gerekir.

Ağır olmayan aplastik anemi tanısı için; kemik iliği sellülaritesinde azalma ve sitopeniler olmasına karşın, ağır aplastik anemi tanı kriterlerinin karşılanamaması gerekir.

## AYIRICI TANI

Pansitopeni oluşturan diğer nedenlerin ekarte edilmeleri gerekir. Bunlar;

- I. Kemik iliğinin infiltrasyonu
  1. Akut lösemi (alösemik lösemi)
  2. Lenfoma
  3. Tüylü hücreli lösemi
  4. Diğer maligniteler
  5. Fibrozis-myelofibrozis
- II. Megaloblastik hematopoez



Şekil 1. A. Hiposellüler-yağlı kemik iliği. B. Hiper sellülar kemik iliği

1. Folat eksikliği
2. Vitamin B12 eksikliği
- III. PNH
- IV. Myelodisplastik sendrom (MDS)
- V. Enfeksiyonlar
  1. Tüberküloz
  2. HIV enfeksiyonu
  3. Viral hemofagositoz sendromları
- VI. Hipersplenizm
- VII. Anoreksia nervosa

## TEDAVİ VE PROGNOZ

Eğer neden biliniyorsa ortadan kaldırılmaya çalışılmalıdır. Başlangıçta, pansitopenik olan hastaya destek tedavisi yapılmalıdır. Destek tedavisi; kan ürünlerinin transfüzyonu (eritrosit süspansiyonu, trombosit süspansiyonu), enfeksiyonlardan korunma ve tedavilerinden oluşur.

Kan ürünü transfüzyonunda, aile üyeleri kullanılmamalıdır. Transfüzyonlarda mümkünse kan ürünü içindeki lökosit sayısını azaltmak için lökosit filtresi kullanılmalı ve transfüzyon öncesi lenfositlerin canlılığını ortadan kaldırmak için ışınlama yapılmalıdır. Transfüzyon sıklığının artması kök hücre naklinin başarısını düşürür.

En etkin tedavi; kök hücre nakli veya immün sistemi baskılayıcı tedavilerden oluşmaktadır. Yaşı <40-45 ve uygun kardeş donörü olan ağır aplastik anemili olgular için allojeneik nakil birincil tedavi seçeneğidir. Daha yaşlı veya uygun donörü olmayan olgular için antitimosit globulin ve siklosporin'den oluşan immün sistemi baskılayıcı tedavi uygulanır.

Hastaların klinik seyrini ilk tanıdaki hastalığın derecesi belirler. İmmün sistemi baskılayıcı tedavi ya da kök hücre nakli yapılmayan ağır olgularda 1 yıllık yaşam şansı <%20'dir. Ağır aplastik anemi sınıflamasına girmeyen olgular ise, akut geçici bir seyir gösterebilecekleri gibi, kronik bir seyirle düzelme de gösterebilirler. Ancak trombosit sayıları yıllarca normalin altında seyrederek hastalık oldukça ağır ve ölümcül

olarak tekrarlayabileceği gibi; PNH, MDS veya akut lösemi de gelişebilir.

## KONJENİTAL APLASTİK ANEMİ

### Fankoni Anemisi

Otozomal resesif kalıtımla geçen kemik iliği yetmezliğidir. Pansitopeni ile deri, kas-iskelet sistemi ve ürogenital sistemde konjenital kusurlarla karakterizedir. Hastalar karakteristik fiziki görünüşleri ile tanınabilmektedirler; mikrosefali, deride yoğun kahverengi pigmentasyon, hipogonadizm, internal strabismus, hiperrefleksi, başparmaklar ve böbreklerde malformasyonlar. Ancak bazı hastalarda (%30) bu fenotipik özellikler olmayabilir. Özellikle bu tip olgularda tanı için diepoksibütan (DEB) veya mitomisin C (MMC) testleri kullanılır. Hasta hücreleri DEB veya MMC gibi kimyasal klastojenler ile inkübe edildiğinde kromozal kırık sıklığında artış meydana gelmesi fankoni anemisinin ana bulgusudur.

Aplastik anemi gelişme nedeninin kümülatif DNA hasarına bağlı olarak hematopoetik kök hücre kaybı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, hücrelerin programlanmış hücre ölümü veya apoptozis için eşik değerlerinin düşük olduğu gösterilmiştir.

Olgularda malignite görülme sıklığı yüksektir. En sık görülenler; akut myeloid lösemi, MDS ve karaciğer tümörleridir. Malignitelerin ortaya çıkışı fankoni tanısından ortalama 10 yıl sonradır ve yaşlı olgularda mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenidir.

Tedavisi genellikle androjenler ve/veya kök hücre nakli ile yapılır. Androjenlerle kan sayım değerlerinde artış sağlansa da, nadiren 2 yıldan fazla devamlılık gösterir. Kök hücre nakli hastalarda kür sağlayabilir.

## KAYNAKLAR

1. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine. 20. baskı. McGraw-Hill Education, 2018.
2. Hoffbrand V, Moss PAH. Hoffbrand'ın Temel Hematolojisi. 7. baskı. İstanbul: EMA Tıp Kitapevi Yayıncılık Tic. Ltd. Şti., 2018.



akut intravasküler hemolizde ateş, titrenme ve şiddetli bel ağrısı görülür. İntravasküler hemolizin belirlenmesi, hızı ve seyri ile ilgili bilgi edinilebilmesi için serum haptoglobulin, methemabumin ve idrarda hemosiderin bakılması gerekir. Tam kan sayımı ve periferik yayma da ayırıcı tanıda yol göstericidir. Mekanik kalp kapak hastalığında, dissemine intravasküler koagülasyonda dolaşımda parçalanmış eritrositlerin varlığı devam eden hemoliz sürecini düşündürür.

Hemoglobin düzeyinin kanama ve intravasküler hemoliz kanıtı olmadan aniden düşmesi akut ekstravasküler hemolizi düşündürür. İntravasküler ve ekstravasküler hemoliz nedenleri Tablo 2,3'te sıralanmıştır.

## TEDAVİ VE PROGNOZ

Dolaşımdaki eritrosit yıkımının artışı ile kemik iliği üretimini 3-5 kat artırarak kompensasyon sağlar. Ancak kompensasyon kapasitesi kemik iliğinin yanıt verme yeteneğine ve hastanın kardiyovasküler durumuna bağlıdır. Hastalığın bir parçası olan böbrek veya kemik iliği hasarı gelişen bireylerde yeterli yanıt olmadığında hastalar transfüzyona ihtiyaç duyarlar. Yeterli demir ve folik asit desteğinin sağlanması son derece önemlidir.

Tüm hemolitik anemi hastalarında folik asit gereksinimi artar, mutlaka takviye edilmelidir.

Hemolitik anemilerde tedavi şekli altta yatan nedene göre değişir. Otoimmün hemolitik anemilerde immüno-supresif tedavi, plazmaferez ve gerektiğinde splenektomi, herediter sferositozda splenektomi, G6PD enzim eksikliğinde oksidan streslerden uzaklaşmak, enfeksiyöz nedenlerde uygun antimikrobiyal tedavi, trombotik trombositopenik purpurada plazmaferez, PNH'de anti-C5 kompleman inhibitörü (eculizumab), talasemilerde ve diğer kronik, özellikle doğumsal, hemolizlerde transfüzyon, demir şelasyonu ve transplantasyon kullanılan tedavi seçenekleridir.

## KAYNAKLAR

1. Hillman RS, Ault KA, Leporrier M, Rinder HM. Haematology in Clinical Practice. (Türk Hematoloji Derneği Klinik Uygulamada Hematoloji, çeviren Samim Sakacı). 5. baskı I. kısım Eritrosit bozuklukları. Hemolitik anemiler, Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2012:136-154.
2. Türkiye Klinikleri. J Hematol-Special Topics 2016;9:1-6.s1-s77.
3. Türk Hematoloji Derneği. Otoimmün hemolitik anemi tanı ve tedavi klavuzu. 2011:69-78.
4. Aydın Y. Hemolitik anemiye yaklaşım. 19. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi: Antalya; 2008:136-137.



# LENFOPROLİFERATİF HASTALIKLAR YAKLAŞIMDA TEMEL BİLGİLER

Uzm. Dr. Elif Aksoy, Doç Dr. Fehmi Hindilerden

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

## GİRİŞ

Lenfoproliferatif hastalıklar (LPH); lenfoid dokuların kontrolsüz hiperplazisi ile ortaya çıkan, poliklonal reaktif hiperplazilerle birlikte monoklonal ve malign hastalıkların oluşturduğu heterojen bir hastalık grubunu oluştururlar. Bu hastalıkların birçoğunda antijenik veya immün bir tetikleyici ile poliklonal normal lenfoid yanıtın birkaç adım ile monoklonal neoplastik hastalıklara dönüştüğü düşünülmektedir. Bir kısmı Dünya Sağlık Örgütü'nün hematopoietik ve lenfoid doku tümörleri sınıflamasında (2022) yer alırken bir kısmı bu sınıflamanın dışındadır.

## TANIM

Lenfoid sistem primer ve sekonder lenfoid organları içermektedir. Kemik iliği ve timüs primer lenfoid organlardır. Kemik iliği lenfosit kökenli hücrelerin üretildiği dokudur. Timus ise T lenfositlerin kemik iliğinde üretildikten sonra ilk olgunlaşma sürecini geçirdiği dokudur.

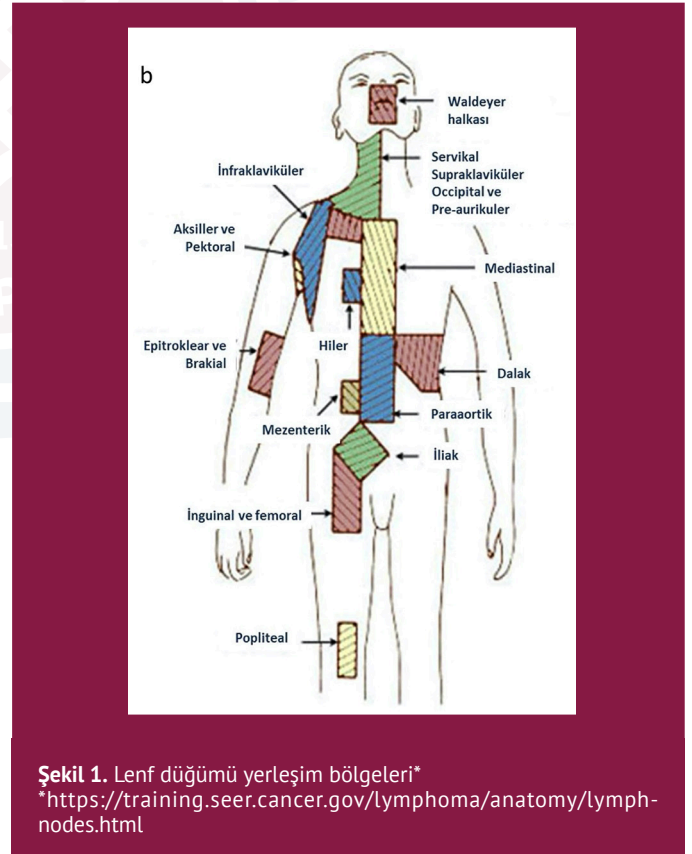
Sekonder lenfoid organlar mikrobiyal veya tümör antijenleri ile maruziyet sonrası bağışıklık yanıtının geliştiği dokulardır. Tonsil, Waldeyer halkası, dalak, lenf düğümleri ve mukoza ilişkili lenfoid dokular sekonder lenfoid organlardır.

Lenf düğümleri lenfatik damar sistemi boyunca yayılmış olan kapsüllü yapılardır. Tüm vücutta 600'den fazla lenf düğümü vardır. Lenf düğümleri yuvarlak veya oval yapıda olup boyutları 1 mm-1 cm'dir. Şekil 1'de lenf düğümü yerleşim bölgeleri gösterilmiştir. Lenf düğümünün anormal büyümesi lenfadenopati olarak adlandırılır. Lenf düğümü boyutunun her iki çapta 1,5 cm üzerinde ölçülmesi lenfadenopati olarak tanımlanır. İnguinal lenfadenopati ve epitrokleal lenfadenopati için tanımlama lenf düğümü boyutunun her iki çapta sırasıyla 2 cm ve 0,5 cm üzeri olması gerektiği kabul görülen görüştür. Palpe edilebilen lenf düğümleri en sık baş-boyun bölgesinde (%55) saptanmakta olup inguinal, aksiller ve supraklaviküler bölgeler bunu izler. Yaygın lenfadenopati ikiden fazla lenf düğümü bölgesinde lenfadenopati saptanması olarak tanımlanmış olup lenfadenopati saptanan olguların %25'ini ihtiva eder.

## ANAMNEZ, KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULAR

LPH'ye yaklaşımda hastanın ayrıntılı öyküsünün alınması önemlidir. Yakınmaların tipi, süresi, ek hastalıklar, ilaç kullanımları, bağışıklık yetmezliği öyküsü, önceden geçirilmiş immünolojik hastalık veya malignite öyküsünün varlığı, organ veya kemik iliği nakli öyküsü, anne-babada akrabalık ve aile bireylerinde benzer hastalığın varlığı büyük önem taşımaktadır. Klinik yakınma ve fizik muayene bulguları hastalıkların birçoğunda ortaktır ve sıklıkla kesin tanıya yönlendirici değildir. Bu klinik bulgular lokalize veya yaygın lenf bezi büyümesi, dalak ve/veya karaciğer büyümesi, ateş, kilo kaybı ve sitopenilere bağlı olabilir.

Lenfadenopati saptanması LPH için önemli bir klinik bulgudur.



Şekil 1. Lenf düğümü yerleşim bölgeleri\*

\*<https://training.seer.cancer.gov/lymphoma/anatomy/lymph-nodes.html>

İlk değerlendirmede lenfadenopati gelişmesine neden olan durum belirlenemeyebilir. Lenfadenopati spontan olarak gerileyebilir. LPH ayırıcı tanısında lenfadenopati için belirleyici unsurlar hasta yaşı, lenfadenopatinin saptandığı bölge, konstitüsyonel semptomların (gece terlemesi, 6 ayda vücut ağırlığının %10'undan fazla kaybı, ateş) varlığıdır. Otuz yaş altında lenfadenopati %80 selim hastalıklarla ilişkiliyken 50 yaş üzerinde etyoloji %60 habis hastalıklarla ilişkilidir. Lenfadenopatinin var olma süresi de LPH etyolojisinin belirlenmesinde önemlidir. İki haftadan kısa sürede kaybolan veya bir yıl içinde boyutunda değişiklik olmayan lenfadenopatinin kanser ilişkili olma olasılığı düşükken dört haftadan daha uzun süredir sebat eden lenfadenopati varlığında kronik enfeksiyonlar, kollajen vasküler hastalıklar, solid ve hematolojik neoplaziler akla gelmelidir. Lenfadenopati saptanmış hastada öz geçmiş sorgulamasında kanser öyküsü, şüpheli cinsel temas,

ilaç ve mesleki madde maruziyeti, aşılama öyküsü, böcek ve hayvan maruziyeti, yakın zamanda bakteriyel ve viral enfeksiyon öyküsü olası LPH etyolojisinin anlaşılmasında önemlidir. Tablo 1'de lenfadenopati ilişkili epidemiyolojik ipuçları ve Tablo 2'de lenfadenopati yapabilecek ilaçlar listelenmiştir. Lenfadenopati saptanan kişide lenfadenopatinin kıvamının sert ve hareketsiz olması solid neoplazi ilişkili olduğunu, lastik kıvamda ve mobil olması ise habis lenfomalarla ilişkili olduğunu düşündürür. Ağrılı lenfadenopati genellikle inflamatuvar etyolojileri düşündürürken nadiren solid tümör veya habis lenfomalarla ilişkilendirilebilir. Lenfadenopati üzerinde kızarıklık ve ısı artışı olması enfeksiyon varlığını, fistül traktı olması tüberküloz enfeksiyonu düşündürür. Tek bölgede (lokal) lenfadenopati varsa o bölgenin lenf drenajı dikkate alınarak LPH ilişkili enfeksiyon ve malignite araştırılmalıdır. Baş boyun bölgesinde saptanan lenfadenopatiler en sık bakteriyel, viral enfeksiyonlarla ilişkilidir. Posterior servikal zincir ve supraklaviküler bölgede saptanan lenfadenopatiler solid ve hematolojik maligniteler açısından dikkatli incelemeyi gerektirir. Boyun bölgesinde saptanan tiroglosal ve brankiyal kistlerin maligniteyle karışabileceği akla gelmelidir. Mediastinal lenfadenopatiler en sık lenfoma ve akut lenfoblastik lösemi ilintili olup solid tümör metastazları da

**Tablo 1. Lenfadenopati ilişkili epidemiyolojik ipuçları**

Kanıt	Tanı
<b>Genel</b>	
Kedi	Kedi ısırığı, toksoplazma
İyi pişmemiş et	Toksoplazma
Kene ısırığı	Lyme hastalığı, tularemi
Tüberküloz	Tüberküloz lenfadenit
Transfüzyon ya da transplantasyon öyküsü	Sitomegalovirüs, HIV
Yüksek riskli seksüel alışkanlık	HIV, sifiliz, herpes simpleks, sitomegalovirüs
I.V. ilaç kullanımı	HIV, endokardit, hepatit B
<b>Meşguliyet</b>	
Avcı	Tularemi
Balıkçı	Erizipel
<b>Seyahat</b>	
Amerika, Meksika	Koksidomikoz, histoplazmoz
Güneydoğu Asya, Hindistan	Tifus
Akdeniz, Çin, Afrika	Tripanosomiasis
Meksika, Mısır, Pakistan, Endonezya	Kala-azar
Şili, Peru	Tifo

**Tablo 2. Lenfadenopati yapabilecek ilaçlar**

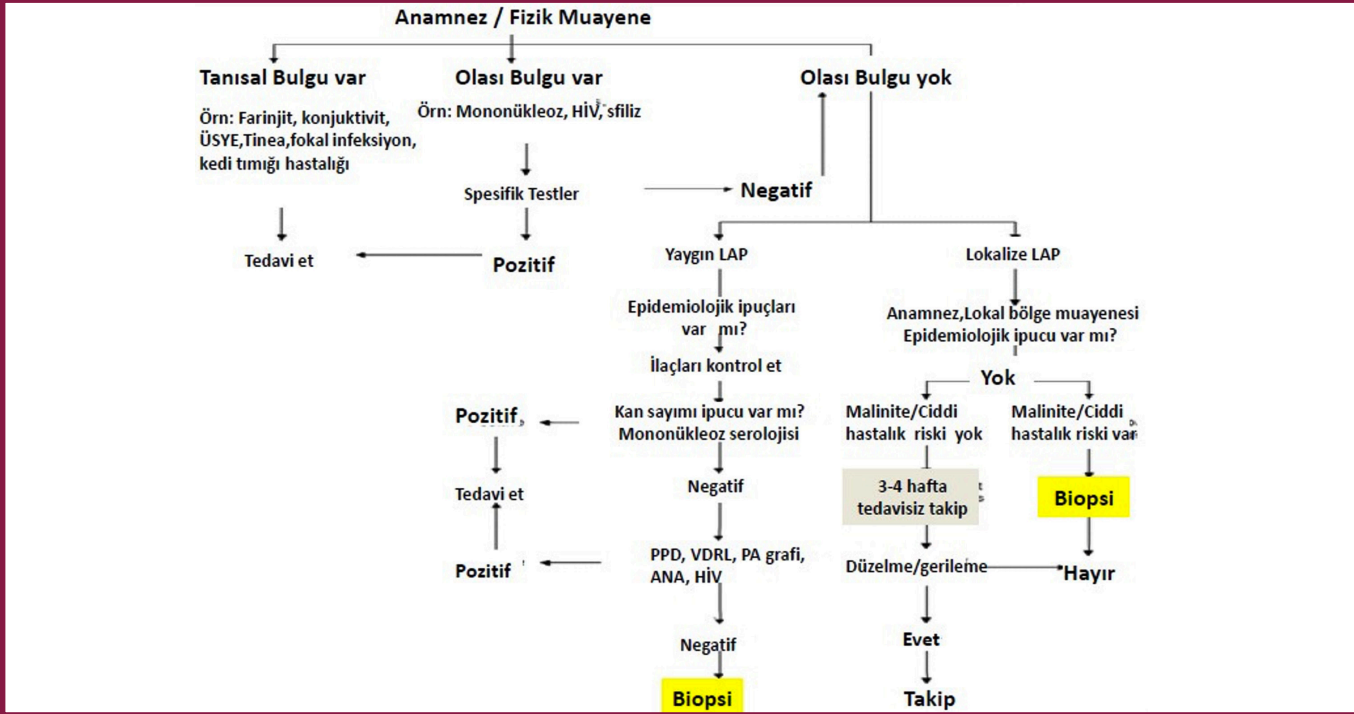
Allopürinol	Penisilin
Atenolol	Fenitoin
Kaptopril	Pirimidon
Karbamazepin	Primetamin
Sefalosporinler	Kinidin
Altın preparatları	Sülfonamid
Hidralazin	Sulindak

**Tablo 3. Yaygın lenfadenopati ilişkili sistemik hastalıklar**

Malignite	Lenfoma, lösemi, kaposi sarkomu, metastaz
Otoimmün hastalıklar	SLE, RA, Sjögren hastalığı, Still hastalığı, dermatomyozit
Enfeksiyöz hastalıklar	Bruselloz, kedi tımağı hastalığı, CMV, EBV, Rubella, tüberküloz, tularemi, tifo, sifiliz, viral, hepatit, farenjit
Diğer hastalıklar	Kawasaki hastalığı, sarkoidoz, amlioidoz, lipit depo hastalığı, hipertiroidi, nekrotizan lenfadenit, histiositosis X, Castleman hastalığı, Kikuchi hastalığı

**Tablo 4. Lenfadenopati varlığında habis hastalık düşündürülecek bulgular**

Lenfadenopati ve hepatosplenomegali birlıkliliği
Supraklaviküler ve mediastinal LAP birlıkliliği
Komşu dokulara fikse, ağrısız >1,5 cm LAP
Masif lenfadenopati (Bulky >7 cm)
Konglomere (birleşen) LAP en az >3 cm
Sert kıvamlı olması
Hızlı büyüyen lenf nodu
Konstitüsyonel semptom varlığı
İleri yaş, sigara içen hastada servikal LAP
Erişkin kadında aksiller LAP
Hemogram ve lökosit formül anormallikleri eşlik etmesi
KBB bölgesinde enfeksiyöz bulgu yok
Antibiyotik sonrası >2 cm LAP



Şekil 2. LPH ayırıcı tanı algoritması

mediastinal lenfadenopati yapabilir. Mediastinal lenfadenopati ayırıcı tanısına neoplastik olmayan kitleler ve enfeksiyonlar dahil olmaktadır. Karın içi lenfadenopatilerin ayırıcı tanısında tifo, inflamatuvar barsak hastalıkları, mezenterik lenfadenit, hematolojik ve hematolojik olmayan neoplaziler akla getirilmelidir. Kasık bölgesi lenfadenopatileri alt ekstremitelerde enfeksiyonları, cinsel yolla bulaşan hastalıklar, hematolojik ve hematolojik olmayan neoplazilere bağlı gelişir. Yaygın lenfadenopati saptanması durumunda sistemik hastalıklar mutlaka dışlanmalıdır (Tablo 3). Tablo 4'te lenfadenopati varlığında habis hastalık düşündürecek bulgular özetlenmiştir. Lenfadenopati viral enfeksiyon ilişkiliyse lenfositoz beklenir. Ateş sıklıkla eşlik eder. En sık sitomegalovirus ve Epstein-Barr virüs enfeksiyonu beklenir. Tüberküloz varlığında lökositoz ve lenfopeni beklenir. Sedimentasyon yüksekliği ve kronik hastalık anemisi eşlik eder. Toksoplazmoz ve bruselloz ilişkili lenfadenopatiler saptandığında sıklıkla lenfositlik lökositoz eşlik eder. Tüberküloz varlığında saptanan lenfadenopatiler yumuşak kıvamlı olup birleşme eğilimi yapmaya meyillidirler. Lenfadenopati varlığında anemi, sedimentasyon ve ferritin yüksekliği saptanması Still hastalığı, hemofagositik sendrom ve lenfoma düşündürür. Kala-azar hastalığında lenfadenopati, hepatosplenomegali, konstitüsyonel semptomlar, yüksek ateş ve anemigörülür. Artrit, lenfadenopati ve anemi birlikteliği parvovirüs enfeksiyonu düşündürmelidir. Zoonotik enfeksiyonların (örnek: tularemi) lenfadenopatilerle seyredebileceği akla gelmeli ve

lenf düğümü biyopsisinde santral apseleşmeler ve koagülasyon nekrozu saptanması durumunda zoonotik enfeksiyon açısından anamnez derinleştirilmelidir. Çocukluk çağında mezenterik lenfadenopatilerin en sık sebeplerinden birinin Yersinia enfeksiyonu olduğu hatırlanmalıdır. TANI

Şekil 2'de LPH ayırıcı tanısını özetlemektedir. İki haftalık süre içinde lenf düğümü boyutunda artış olması, 4-6 haftalık süre içinde lenf bezi boyutunda azalma olmaması, 8-12 haftalık süre içinde lenf bezi boyutunun normale gelmemesi ve takipte yeni bulgu ve semptomların ortaya çıkması durumunda lenf düğümü biyopsisi yapılmalıdır. LPH ön tanısıyla lenf düğümü veya doku örneklenmesi yapılacaksa öncelikle eksizyonel biyopsi, mümkün değilse tru-cut veya insizyonel biyopsi tercih edilmelidir. Solid tümör ön tanısıyla yapılacak örneklemeye için ince iğne aspirasyon biyopsisi yeterlidir.

## TEDAVİ

Tedavi altta yatan hastalığa spesifik planlanmalıdır. Kesin tanıya varılmadan ampirik herhangi bir tedavi uygulanmamalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J. Harrison's Principles of Internal Medicine. McGraw-Hill Education, 2022; 457-463.
2. Hoffbrand, AV, Steensma, DP. Hoffbrand's Essential Haematology. Oxford: Wiley Blackwell, 2020;112-123.

# YAYGIN DAMAR İÇİ PIHTILAŞMA

Prof. Dr. M. Kürşat Kaptan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

## 1. TANIM VE EPİDEMİYOLOJİ

Yaygın damar içi pıhtılaşması (YDP) sistemik intravasküler koagülasyonun aktivasyonu ile karakterize dolaşımda yaygın fibrin oluşumu, küçük-orta damarlarda tromboz ve çoklu organ yetmezliği ile seyreden hayati tehdit eden sistemik bir sendromdur. Hastaneye kabullerin %1'ini oluşturur.

## 2. ETİYOLOJİ

YDP, altta yatan primer hastalığın varlığında kendini gösteren klinik tablodur. Altta yatan hastalıklar ise çeşitlilik gösterir.

YDP'de Hazırlayıcı Faktörler;

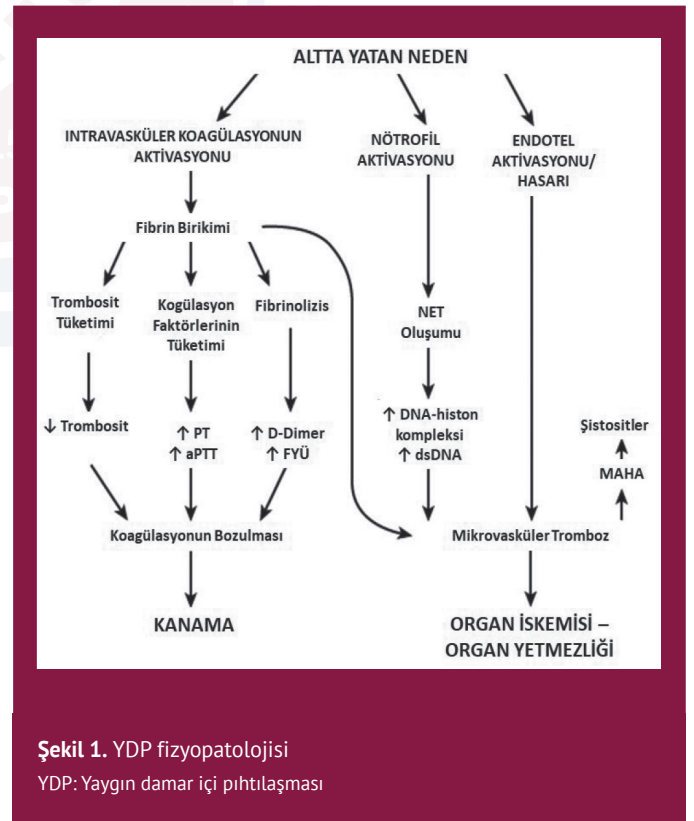
- Septisemi - Gram-negatif ve Gram-pozitif.
- Ağır doku hasarı veya komplike cerrahiler - Ağır kafa travması.
- Kanser prokoagülanları (Trousseau sendromu) - Akut lösemiler, özellikle promiyelositik.
- Gebelik komplikasyonları; Amniotik sıvı embolisi, Abruptio plasenta, HELLP sendromu, Eklampsi ve ağır preeklampsi, Septik abortus.
- Amfetamin aşırı dozu.
- Dev hemangiom (Kasabach-Merritt sendromu).
- Abdominal aort anevrizması.
- Peritonovenöz şunt.
- Akut hemolitik transfüzyon reaksiyonu (ABO uygunsuzluğu).
- Yılan zehirlenmesi.
- Karaciğer hastalığı - Fulminant karaciğer yetmezliği.
- Sıcak çarpması.
- Yanıklar.
- Purpura fulminans.

## 3. PATOGENEZ (Şekil 1)

Normal hemostatik koşullarda, vücutta koagülasyon ve fibrinolitik sistem arasında hassas bir denge bulunmaktadır. Koagülasyon sisteminin aktivasyonu; trombin oluşumuna, trombin de fibrinojenin fibrine dönüşümüne neden olur. Stabil fibrin pıhtısı hemostazın son ürünüdür. Fibrinolitik sistemin aktivasyonu sonucu plazmin oluşur ve fibrin pıhtısının eritilmesinden sorumludur. Fibrin ve fibrinojenin yıkılması

sonucu oluşan glikopetidler fibrin yıkım ürünleri olarak isimlendirilir. YDP'de normal hemostatik dengenin bozulmasına bağlı olarak yaygın pıhtı oluşumu ve/veya kanama gelişir.

YDP başlatan olaya bakılmaksızın bütün klinik durumlarda YDP'nin patofizyolojisi benzerdir. Doku faktörü (tissue factor, TF) YDP'nin önemli mediyatörlerinden birisidir. TF birçok hücrenin (endotel hücreleri, makrofajlar ve monositler) yüzeyinde bulunur. Normalde genel dolaşımla temas halinde değildir. Fakat vasküler hasar sonrası dolaşıma maruz kalır. Septik durumlarda; sitokinler, tümör nekroz faktör ve endoksinlere maruz kalınca yanıt olarak TF serbest bırakılır. TF; plasenta, beyin ve akciğer dokusunda bol miktarda bulunur ve büyük travmalarda kolayca YDP gelişmesine neden olur. Akut promyelositik lösemi veya adenokanser gibi tümör hücreleri de TF salınımına neden olur. Travma, iskemi, enfeksiyon, mikroorganizmalar, tümörler, ısı, kimyasallar veya kompleman sisteminin aktivasyonuna bağlı



Şekil 1. YDP fizyopatolojisi

YDP: Yaygın damar içi pıhtılaşması



oluşan doku hasarı, doku faktörü salınımına yol açar. Doku faktörü-faktör VII kompleksi hızla faktör X ve IX'u aktive ederek koagülasyon sisteminin aktivasyonunu başlatır. Koagülasyon sisteminin aşırı aktivasyonu sonucu dolaşımdaki trombin, fibrin pıhtısı oluşmasına neden olur. Mikrovasküler ve makrovasküler sistemde oluşan trombozlar organlarda perfüzyonda yetersizlik, iskemik ve hedef organ hasarına neden olur.

Normalde trombin oluşumu antitrombin (AT) ve protein C (PC) gibi doğal antikoagülanlar tarafından kontrol edilir. AT; trombin ve faktör IXa, Xa, XIa, XIIa'yı inhibe eder. Protein C endotelial hücreler üzerinde trombin-trombomodülün kompleksi aracılığı ile aktive olur. Aktive PC, faktör Va ve VIIa'yı inaktive eder. YDP sürecinde inhibitörler tüketilir. İnhibitör düzeylerinin azalması daha fazla pıhtı oluşumuna izin verir. Doku faktörü, doku faktör yol inhibitörü (tissue factor pathway inhibitor, TFPI) tarafından inhibe edilir. Diğer koagülasyon inhibitörlerinin aksine TFPI düzeylerinin edinsel olarak veya YDP'de azalması gözlenmemiştir.

YDP'de fibrin pıhtısının eritilmesini sağlayan fibrinolitik sistemde de yetersizlik oluşur. YDP'da ilk olarak plazminojen aktivatörleri (t-PA ve u-PA) salınır ve bunlar plazmin oluşumu sağlar. Plazmin ise oluşan fibrinin parçalanmasına neden olur. Bu kanamaya yol açar. Fibrinin parçalanması hızla plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) salınımına neden olur. PAI-1 ise plazminojen aktivatörlerini (t-PA ve u-PA) inhibe ederek fibrinolizi baskılar. Fibrinolizin baskılanması ise trombin oluşumunun ve damar tıkaçlarının oluşumuna neden olur.

Trombositlerin ve koagülasyon faktörlerinin kullanılmalarına-tüketilmelerine bağlı düzeylerindeki azalma, YDP'de kanamalara neden olur. Dolaşımda aşırı trombin oluşumuna eş zamanlı olarak gelişen fibrinoliz sonucu fibrin yıkım ürünlerinin miktarı artar. Fibrin yıkım ürünleri güçlü antikoagülan etkiye sahiptir ve kanamaların oluşmasına katkıda bulunur. Artmış plazmin aynı zamanda kompleman ve kinin sistemini aktive eder. Bu sistemlerin aktivasyonu YDP'de görülen şok, hipotansiyon ve vasküler permeabilite artış gibi pek çok klinik belirtiden sorumludur.

#### 4. KLİNİK

YDP'de altta yatan hastalığa ait bulguların yanında, tromboz ve/veya kanamaya ait klinik bulgular eşlik eder. YDP'de peteşi, purpura, burun kanaması, diş eti kanaması, mukozal alanlarda, damara giriş yerlerinde ve cerrahi alanlarda kanamalar sık görülür. Kanamalar çok hafif olabildiği gibi hayatı tehdit edici şiddette olabilir. YDP'de oluşan damar içi trombüslerin neden olduğu böbrek, karaciğer, akciğer ve merkezi sinir sistemi organ fonksiyon bozukluklarına ait klinik ve laboratuvar bulgular görülebilir.

Akut (dekompanze) YDP: Klinik pratikte YDP'nin sık görülen bir şeklidir.

- Kısa sürede büyük miktarda doku faktörü salınır.
- Büyük miktarda trombin oluşur.
- Koagülasyon tetiklenir.
- Kompansasyon mekanizmaları aşılır.
- Sonuç olarak; Sistemik kanama diatezi, yaygın damar içi fibrin birikimine bağlı olarak hedef dokuda iskemik hasar ve mikroanjyopatik hemolitik anemi meydana gelir. Kanama kliniğe hakim tablodur.

Kronik (kompanze) YDP: Zayıf veya aralıklı aktive edici uyarımlar sonucu gelişir. Pıhtılaşma faktörlerin ve trombositlerin yapımı ile yıkımı arasında bir denge vardır. Kronik YDP, intrauterin fetal ölümler, adenokarsinomlar, diğer tümörler, büyük hemanjiyomlar ve bazı vaskülit tiplerinde sık görülür. Kronik YDP olan hastalarda tekrarlayan ekimozlar, hafif kanamalar, beklenmeyen alanlarda tromboz-tromboflebitler görülebilir. Asemptomatik seyirli olabilirler.

#### 5. LABORATUVAR BULGULARI

YDP'nin tanısında kullanılan tek bir test yoktur. Tanıda birçok test birlikte kullanılır. YDP'de kullanılan testler aşağıda özetlenmiştir.

- Periferik yayma: Periferik yaymada parçalanmış eritrositler (damar içinde oluşan trombüslere bağlı) ve trombositlerde azalma görülebilir. Ancak normal yayma YDP'yi dışlamaz.
- Trombosit sayısı: Değişik derecelerde düşüktür. Başlangıçta trombosit sayısı genellikle düşüktür ve progresif bir azalma görülür.
- Protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ve trombin zamanı (TT): YDP koagülasyon faktörlerinin kullanımına bağlı olarak olgularının çoğunda uzundur. Ancak YDP'nin başlangıcında ve kronik YDP'de normal olabilir.
- Fibrinojen düzeyleri: Fibrinojen düzeyleri genellikle düşüktür. Ancak fibrinojen akut faz reaktanı olduğu için normal veya yüksek bulunabilir. Fibrinojen düzeylerinin düşüklüğü ciddi YDP tanısında kullanılır.
- Fibrin yıkım ürünleri: Hastaların çoğunda artmıştır. YDP için özgül değildir. Karaciğer ve böbrek yetmezliği olanlarda, cerrahi sonrası ve hematoma olan hastalarda fibrin yıkım ürünleri yüksek saptanabilir. Fibrin yıkım ürünleri, plazmin tarafından fibrinojen ve fibrinin yıkımını gösterir ve YDP için özgül değildir.



- D-dimer: Fibrin yıkımını gösterir ve YDP için daha duyarlı ve özgüdür.
- Protrombin fragman 1+ 2: Trombin yapımını gösterir, YDP'de artmıştır.
- Koagülasyon inhibitör düzeyleri: Özellikle PC ve AT düzeylerinin düşük olması prognozu belirlemede önemlidir.
- Fibrinopeptid A: Fibrinojen yıkım ürünüdür. Trombin oluşumunu gösterir. YDP'de düzeyleri artmıştır.
- Koagülasyon faktörleri: Faktör düzeyleri azalmıştır.

## 6. AYIRICI TANI

Karaciğer hastalıkları (şistositler ve MAHA bulgularının olmaması ile YDP'nin daha ağırlaşan bir klinik tablo göstermesi). Trombotik mikroanjyopati (PT, aPTT ve fibrinojen normal sınırlardadır. ADAMTS13 (A Disintegrin And Metalloprotease with a ThromboSpondin type 1 motif, member 13) düzeyi <%10). Heparine bağlı trombositopeni (PT, aPTT ve fibrinojen normal sınırlardadır).

## 7. TEDAVİ VE PROGNOZ

Ağır sepsis, travma ve yanık gibi durumlarda mortalite %40-80 civarındadır. Mortaliteyi artıran risk faktörleri ise;

- İleri yaş
- Organ fonksiyon bozukluğunun şiddeti
- Hemostatik anormalliklerdir.

YDP'a neden olan hastalıkların ve klinik bulguların heterojen olması nedeniyle tedavi yaklaşımı zordur. YDP'nin tedavisindeki temel yaklaşım alttaki hastalığın tedavisi, destekleyici tedavi ve koagülasyon mekanizmasının düzeltilmesidir. Tüm gelişmelere rağmen YDP'de tedavi hala tartışmalıdır. Klinik belirtilerin şiddetine ve YDP'nin özelliğine bağlı olarak tedavi kişiselleştirilmelidir. YDP' deki tedavi yaklaşımları aşağıda özetlenmiştir.

YDP neden olan hastalığın tedavisi: Neden olan klinik tablo örneğin enfeksiyon, malignite, intraüterin fetal ölüm biliniyorsa tedavi edilmelidir.

Replasman tedavisi: YDP olan hastada trombositlerin ve koagülasyon faktör düzeylerinin düşük olması kanama riskini artırır. YDP'de trombosit konsantreleri ve plazma laboratuvar değerlerini düzeltmek için kullanılmamalıdır. Eğer hastada kanama varsa veya herhangi bir kanama riski olan girişim uygulanacaksa kullanılmalıdır. Kanama riski olmayan hastaya plazma verilmesi durumunda bazen klinik tablo daha da kötüleşebilir. Plazma ve kriyopresipitat ile dolaşıma fibrinojen verilmektedir. AT düzeylerinin düşük olduğu durumda, mikrovasküler tromboz oluşumu ve organ hasarının artmasına neden olabilir. Dolaşımda aktif plazmin bulunduğundan fibrinojene bağlı fibrin yıkım ürünleri artabilir ve bu da kanamaya eğilimi artırabilir.

Antikoagülan tedavi: Teorik olarak YDP olan hastalarda koagülasyonun kesilmesi yararlı olabilir. Heparin trombinin inhibe eden güçlü bir antikoagülandır. AT düzeylerinin düşük olduğu durumlarda antikoagülan olarak etkili olmayabilir. YDP'de heparin tedavisi tartışmalıdır. Tedaviyle ilgili en önemli komplikasyon kanamadır. Heparin YDP'de purpura fulminans, akral siyanoz gibi tromboembolizmin klinik tabloya hakim olduğu durumlarda kullanılabilir. Kafa travması, masif karaciğer yetmezliği ve obstetrik olaylara bağlı YDP'de heparin kullanılmamalıdır.

Antikoagülan yolun düzeltilmesi: Aktif YDP olan hastalarda koagülasyon inhibitörlerinin edinsel yetersizliği vardır. Fizyolojik antikoagülan yolun düzeltilmesi YDP'deki tedavi yaklaşımlarından birisidir. YDP'de AT ve aktif PC konsantrelerinin kullanımıyla ilgili sonuçlar birbirinden farklı olmakla birlikte genellikle sepsise bağlı YDP'de ölüm riskini ve organ fonksiyon bozukluğunu azalttığı gösterilmiştir.

Antifibrinolitik ajanların kullanımı önerilmez.

## KAYNAKLAR

1. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine. 21. baskı. McGraw-Hill Education, 2022.
2. Hoffbrand V, Moss PAH. Hoffbrand'in Temel Hematolojisi. 7. baskı. İstanbul: EMA Tıp Kitapevi Yayıncılık Tic. Ltd. Şti. 2018.

# AMİLOİDOZ

Doç. Dr. Mesut Ayer

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

## GİRİŞ

Amiloid, çeşitli doku ve organlarda ekstrasellüler alanda biriken patolojik, lifsi (fibriler) yapıda proteinöz bir maddedir. Amiloid maddenin hücre dışı (ekstrasellüler) alanda birikmesiyle organ fonksiyonlarında bozulmaya yol açarak oluşturduğu hastalığa amiloidoz denir.

## EPİDEMİYOLOJİ

Genel olarak amiloidozun görülme sıklığına dair sağlıklı veri olmamakla birlikte az sayıdaki çalışmalar bize genel popülasyonda AA amiloidoz yıllık insidansının milyonda 1-2 ve prevalansının %0,5 civarında olabileceğini göstermektedir.

## ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Amiloidoz farklı birçok patolojik mekanizma ile gelişebilir ve tek bir hastalığa bağlı değildir. Tutulum şekline göre; Sistemik amiloidoz, Lokalize amiloidoz ve herediter amiloidoz olarak isimlendirilir. Amilodin %95'lik kısmı fibril proteininden kalan %5'lik kısmı ise P komponenti (substance P) ve diğer glikoproteinlerden oluşur. Yirmiden fazla biyokimyasal formu tanımlanmıştır ancak en sık 3 formu bilinir. Bu nedenle 3 majör ve çok sayıda minör formu vardır: Amiloid light chain (AL), amiloid associated (AA), A $\beta$  amiloid (Tablo 1).

## PATOLOJİ

Amiloidozun histolojik tanısı doku biyopsisi ve dokunun boyanma özellikleri ile konur. Bu amaçla en sık abdominal yağ dokusu, rektum ve gingiva biyopsisi yapılır. Ayrıca böbrek, karaciğer, myokard, serebral, kemik iliği, lenf nodu, tiroid gibi dokulardan yapılmış olan biyopsiler de amiloid madde yönünden incelenebilir. Tanı için; a) Işıkmikroskopik inceleme [hematoksilin eosin (HE), Kongo kırmızısı], b) İmmünohistokimyasal boyama, c) Elektron mikroskopik inceleme yöntemleri kullanılır.

Amiloid madde, çeşitli dokularda ve organlarda ekstrasellüler alanda biriken patolojik, lifsi (fibriler) yapıda proteinöz bir maddedir ve ışık mikroskopunda HE boyası ile şekilsiz (amorf), kırmızı renkli (eozinofilik) ve cam gibi/şeffaf (hiyalin) görünümde ekstrasellüler materyal şeklinde görülür. Bütün birikimler benzer

görünüme sahiptir ve karakteristik boyanma şekilleri vardır. Amiloidin diğer hiyalin birikimlerden (kollajen, fibrin) ayrımında çeşitli histokimyasal teknikler kullanılır. Kongo kırmızısı boyası ışık mikroskopisinde pembe/kırmızı renk verirken polarize ışık mikroskopunda ise yeşil renkli çifte kırınım (refle) verir. Elektron mikroskopunda ise büyük dallanmayan fibrillerden oluşur ve tüm amiloid tiplerinde elektron mikroskopik yapısı aynıdır (Resim 1). Makroskopik olarak ise etkilenen organlar büyür, sertleşir ve mumsu bir görünümü olur. Depozitler büyük ise iodin uygulanmış kesit yüzünde sarı renk mavi mora dönüşür.

## KLİNİK

Amiloidoz bazen asemptomatik bazen de ölümcül organ yetersizliklerine yol açabilecek kadar ciddi klinik gidiş gösterir. Böbrek, karaciğer, lenf nodu, adrenal ve tiroid gibi birçok organı etkiler. Amiloidoz umulmadık anatomik değişiklikler yapabileceği gibi herhangi bir klinik bulgu vermeden de (asemptomatik) görülebilir veya ciddi organ yetersizliğine yol açarak ölüme neden olabilir. Oluşacak semptomlar, tutulan organ veya depozitin büyüklüğüne bağlıdır. İlk klinik bulgular nonspesiftir (kilo kaybı, senkop, baş ağrısı). Spesifik bulgular daha ileriki dönemlerde görülür; sistemik amiloidozda sıklıkla renal, kardiyak ve gastrointestinal tutulum olur (Tablo 2)

Böbrek tutulumu ile seyreden amiloidozda; hafif proteinüriden diyaliz gerektirecek ağır nefroza kadar değişen bir tablo görülebilir. Renal yetersizlik AL tipi amiloidozda AA amiloidozuna göre daha hızlı gelişir. Amiloidozda hipertansiyon geç ve nadir olarak görülür. Ayrıca renal tubuler asidoz ve renal ven trombozu seyrek de olsa görülebilir.

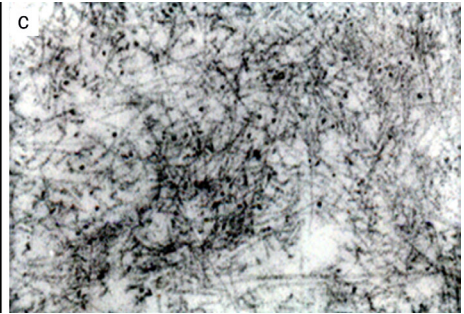
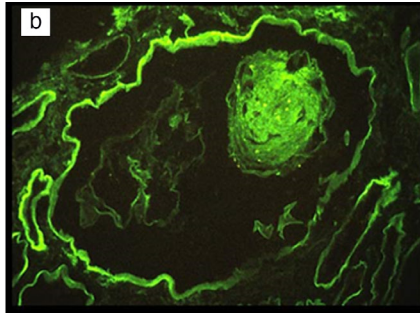
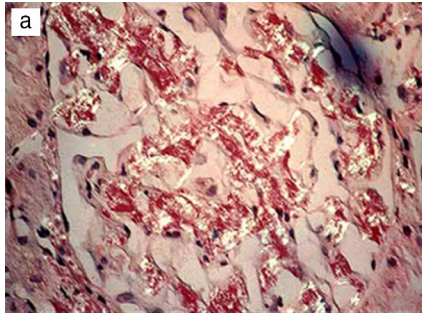
Sindirim sisteminin tümünde amiloid madde birikimi görülebilir ve buna bağlı malabsorbsiyon ortaya çıkabilir. Dilde amiloid madde birikmesine bağlı makroglossi görülür. Karaciğer tutulumu sık olmasına rağmen klinik fonksiyon bozukluğu nadirdir. Hepatomegali değişik boyutta olabilir ve kıvamı sert olarak palpe edilir. Portal hipertansiyon ve kolestaz nadirdir. Hafif orta düzeyde splenomegali de görülebilir. Buna bağlı belirgin sitopeni beklenmese de hafif-ora düzeyde sitopeniler görülebilir (hipersplenizm).

Myokardın amiloid madde ile infiltre olması sonucu kardiyovasküler sistemde kardiyomegali, konjestif kalp

**Tablo 1. Amiloidozun sınıflaması**

Amiloid protein	Fibril yapısı	Sistemik (S)/Lokal (L)	Klinik sendrom
AA	Apo SAA	S	Kr. Enflam. AAA, MWS
AL	Ig hafif zincir	S	Primer amiloidoz, MM, Makroglobulinemi amiloidoz
AH	Ig ağır zincir	S	Primer amiloidoz
ATTR	Transtretin	S	Familial amiloid polinöromyokardiyomyopati, senil sistemik
AApo A-1	Apolipoprotein A1	S	Familial amiloid polinöromyokardiyomyopati, senil sistemik
AApo A-2	Apolipoprotein A2	S	Familial nefropati
A-Gel	Gelsolin	S	Familial amiloidoz (Finlandiya)
Ab2M	$\beta$ 2 mikroglobin	S	Kronik diyaliz amiloidi
AFib	A-fibrinojen	S	Hereditör renal amiloidoz
ACgs	Sistatin	L	Hereditör serebral kanama (İzlanda)
A $\beta$ PP	$\beta$ prot. prekürsörü	L	Alzheimer hast.
AprP	Prion protein	L	Creutzfeld-Jakop hast.
ABri	Bri (2)	L	Familial nörodejenerasyon
ACal	prokalsitonin	L	Medüller tiroid Ca
AANF	Atrial Natriüretik Peptid	L	Atrial yaşlanma amiloidi
AIAPP	Adacık amiloid polipeptid	L	Pankreasın senil amiloidi, tip-II DM, insülinoma

AAA: Ailevi Akdeniz ateşi, MWS: Muckle-Wells send, hast.: Hastalığı (Kaynak: İç Hastalıkları Cilt 2, s: 2774)



a) Işık mikroskobu, Kongo kırmızısı boyama

b) Polarize mikroskop görünümü

c) Işın mikroskobik görünüm

**Resim 1. Amiloid maddenin mikroskobik görüntüleri**

yetmezliği ve aritmiler görülebilir. Bazen kalp tutulduğu halde büyümeyebilir. Restriktif tipte kardiyomyopati görülür.

Solunum sisteminde yaygın bronşial ve parankimal birikim görülebilir. AL amiloidozda akciğer tutulumu daha sıktır ve solunum yetersizliğine neden olabilir.

Sinir sisteminde amiloidoz sıklıkla periferik ve otonom nöropatiler şeklinde bulgu verir. Santral sinir sistemi (SSS) tutulumu (hereditör amiloidoz) nadirdir. Nadirde olsa SSS tutulumunda sensorimotor nöropati, postural hipotansiyon, terleme azalması, impotens, diyare, Adie pupillası, sfinkter yetersizliği görülebilir.

Deri tutulumu AL amiloidozda daha sıktır. Asemptomatik olabileceği gibi amiloidde bağlı plak, papül, nodüller ve purpuralar görülebilir. Özellikle periorbital peteşiler amiloidozu akla getirir (Resim 2, 3).

Eklem ve yumuşak dokularda da amiloid birikimi eklem ve tendon sinovialarında olur ve buna bağlı simetrik poliartropati, karpal tünel sendromu, omuz yastığı/apolet belirtisi gibi bulgular hemen daima primer amiloidoz veya myelomla birlikte görülür (Tablo 2).

**Tablo 2. Amiloidozda klinik bulgular**

Böbrek	Nefrotik sendrom, proteinüri, böbrek yetmezliği
Kalp hastalığı	Kardiyomyopati, aritmi, kalp yetmezliği
Hematolojik bozukluklar	Sitopeniler (hipersplenizm), lenfadenopati, splenomegali, kronik hastalık anemisi
Gastrointestinal sistem	Diare, konstipasyon, çabuk doyma, makroglossi, yutma güçlüğü
Nörolojik bulgular	Uyuşma-karıncaalmalar, periferik polinöropati, sensorimotor nöropati, adie pupillası, sfinkter yetersilikleri, impotens
İskelet sistemi hastalığı	Poliartropati, karpal tünel sendromu, omuz yastığı/apolet belirtisi
Pulmoner hastalık	Nefes darlığı
Deri bulguları	Papül, nodüller, kalınlaşma veya yaralar, periorbital purpura
Non-spesifik bulgular	Şiddetli yorgunluk, zayıflık, kilo kaybı



a) periorbital kanamalar

b) makroglossi

c) pretibial ödem ve peteşiler

**Resim 2. a) Periorbital kanamalar b) Makroglossi**

## RADYOLOJİ

Tutulan organlarda çeşitli düzeylerde büyümeye yol açan amiloidozun spesifik bir radyolojik görünümü yoktur. Hepatomegali, splenomegali, lenfadenopati, kardiyomegali, makroglossi, büyümüş böbrekler çeşitli görüntüleme yöntemleri ile gösterilebilir. Ultrason non-invazif ve kontrast madde kullanımı gerektirmediği için en sık tercih edilen yöntemdir. Bunun dışında manyetik rezonans, bilgisayarlı tomografide kullanılabilen tekniklerdir.

## LABORATUVAR BULGULARI

Patolojik incelemelerde kullanılan spesifik yöntemler dışında laboratuvar tetkiki olarak amiloidozda özgü bir test yoktur. Laboratuvar testlerde tutulum olan doku ve/veya organ hastalıklarına ait testlerde patolojik bulgular saptanabilir. Kronik inflamasyona ait genel testlerde (globülin, sedimentasyon, CRP, fibrinojen, ferritin, lökosit vb.) yükseklikler saptanabileceği gibi böbrek, karaciğer, tiroid, myokard gibi organlara ait hastalıklarla

ile ilgili testlerde de non-spesifik laboratuvar bulgular (örneğin; üre, kreatinin, AST, ALT, T3-T4, TSH, Pro-BNP vb.) saptanabilir. Doğru tanı için laboratuvar bulguları; klinik, anamnez, fizik muayene, radyolojik ve patolojik bulgularla birlikte yorumlamak gerekir.

## AYIRICI TANI

Amiloidozun tanısı dokuda amiloid birikimin histolojik olarak gösterilmesine dayanır. Sistemik amiloidoz için kuşku hastalarda biyopsinin en sık yapıldığı yer olarak abdominal yağ dokusu, rektum ve dişeti örnekleri tercih edilir. Tanı için böbrek, karaciğer, myokard gibi organ biyopsileri yapılması ciddi kanama komplikasyonu taşıdığı için zorunlu kalınmadıkça tercih edilmez.

## TEDAVİ VE PROGNOZ

Tedavi, amiloidozun tipine ve altta yatan hastalığa göre şekillenir. Hastaların kliniğini belirleyen tutulum şekli (sistemik/



lokal) ve tutulan organlarda oluşan fonksiyonel kayıpla orantılıdır. Hastaların %20'si tanıdaki gecikme yüzünden ilk 6 ayda hayatını kaybetmektedir. Sistemik amiloidoz da hastalarda prognoz kötüdür.

AL tipi amiloidoz hastalarının beklenen ortalama yaşam süresi yaklaşık 5 yıldır. Buna rağmen, AL tipi amiloidoz hastalarının %20 kadarı 5 seneden daha uzun yaşayabilmektedir. İstatistik olarak AA amiloidoz hastalarının beklenen ortalama yaşam süresi yaklaşık ise 5-10 yıl arasında değişmektedir. Kalıtsal amiloidozda ise hastalar, tutlan organa göre değişmekle birlikte teşhisin konulmasından sonra genellikle 15 yıl boyunca hayatta kalabilmektedirler. Ancak kardiyak amiloidoz gibi ciddi hayati

organ tutulumu olan tip amiloidozun beklenen yaşam süresi 6 aya kadar düşebilir.

### KAYNAKLAR

1. Merlini G, Seldin DC, Gertz MA. Amyloidosis: pathogenesis and new therapeutic options. *J Clin Oncol.* 2011 May 10;29(14):1924-33. doi: 10.1200/JCO.2010.32.2271. Epub 2011 Apr 11.
2. Morie A. Gertz. Immunoglobulin light chain amyloidosis diagnosis and treatment algorithm 2018. *Blood Cancer Journal* volume 8, Article number: 44 (2018). Published: 23 May 2018
3. Schönland SO1, Hegenbart U, Bochtler T, et al C. Immunohistochemistry in the classification of systemic forms of amyloidosis: a systematic investigation of 117 patients. *Blood.* 2012 Jan 12;119(2):488-93. doi: 10.1182/blood-2011-06-358507. Epub 2011 Nov 21.





# TROMBOTİK MİKROANJİOPATİ (TMA) SENDROMLARI

Prof. Dr. M. Kürşat Kaptan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

## TANIMLAR

Mikroanjyopatik hemolitik anemi (MAHA), damar içinde eritrosit parçalanmasıyla şistosit oluşturan non-immün hemolitik anemidir.

Trombotik mikroanjyopati (TMA) "arteriyol ve kapillerlerde mikrovasküler tromboz ve inflamasyona neden olan" spesik bir patolojik lezyonu tanımlar.

Hemen her TMA'de MAHA ve trombositopeni vardır. Ancak, her MAHA nedeni TMA değildir.

Primer TMA Sendromları

Trombotik trombositopenik purpura (TTP)

Kompleman-ilişkili TMA

Shiga toksin-ilişkili hemolitik üremik sendrom (ST-HUS)

İlaç-ilişkili TMA

Koagülasyon-ilişkili TMA

Metabolizma-ilişkili TMA

## MAHA ve Trombositopeni Nedenleri

Yaygın damar içi pıhtılaşma

Sistemik enfeksiyon

Sistemik malignite

Gebelik ilişkili sendromlar (ağır preeklampsi, HELLP...)

Ağır hipertansiyon

Romatolojik hastalıklar (SLE, SSc, APS...)

Kök hücre nakli

Solid organ nakli

## EPİDEMİYOLOJİ

Primer TMA sendromları içinde en sık görüleni akkiz TTP'dir ve yılda 3/1.000.000 sıklığında görülen nadir bir hastalıktır. Ortalama yaş 41'dir (9-71). Çocuklarda çok daha az görülür (1/10.000.000/yıl). Akkiz tip TTP yetişkinlerde kalıtsala göre 30 kat daha fazladır. Kadınlarda da daha sık görülür (K:E=3:1). Kalıtsal tip, otozomal resesif geçişlidir ve nadirdir. Daha çok yenidoğan ve çocukluk döneminde, yetişkinlikte ise gebelikte görülür.

## Primer TMA Sendromları

### Trombotik trombositopenik purpura

A Disintegrin and Metalloprotease with a ThromboSpondin type 1 motif, member 13 (ADAMTS13) aktivitesinin ileri derecede azalmasından kaynaklanan TMA'dır. Trombositopeni, MAHA ve bazen organ hasarına neden olan küçük damarlarda trombosit zengini trombüle karakterizedir.

### Etiyoloji ve patogenezi

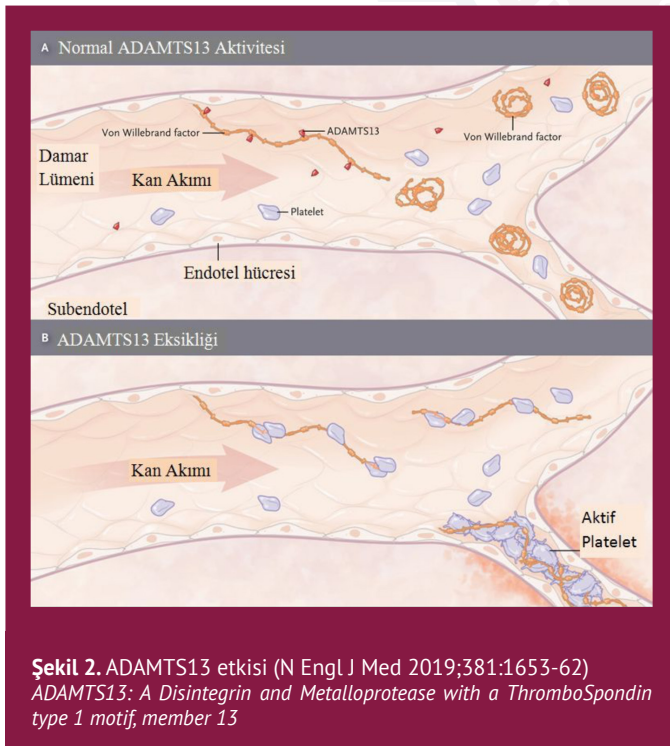
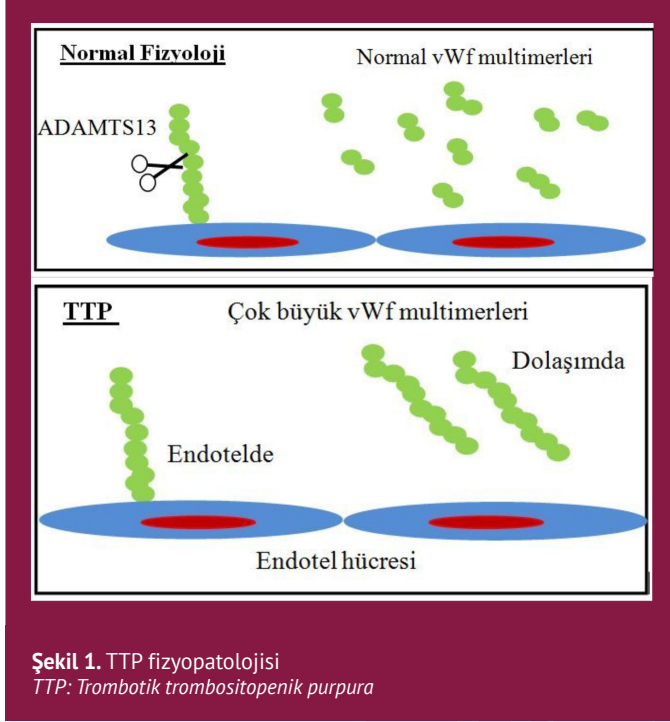
Temel neden ADAMTS13'te akkiz veya kalıtsal olarak eksiklik meydana gelmesidir. Akkiz TTP'de ADAMTS13'e karşı gelişen inhibitor özellikle otoantikora bağlı olarak ağır eksiklik (aktivite <%10) meydana gelir. Kalıtsal TTP'de ise ADAMTS13 gen mutasyonları (Upshaw-Schulman sendromu gibi) nedeniyle yetersizlik oluşur.

ADAMTS13 bir proteazdır. Endotel ve karaciğer stellat hücrelerinde sentezlenir. Aktif enzim olarak dolaşıma salınır. Bilinen tek substratı Von Willebrand faktör'dür (vWf).

vWf ise endotel hücreleri ve megakaryositlerde sentezlenir. Endotelde Wehopeibel-Palade cisimciklerinde "çok büyük" multimerler olarak depolanır. Endotel hücreleri uyarıldığında (güçlü kan akım hızı, katekolaminler, sitokinler veya histamin) salınan "çok büyük" multimerler halindeki vWf endotel yüzeyine geçer ve bir kısmı ise dolaşıma karışır. vWf dolaşımında halka formunda bulunur ve kan akımının gücü ile açılarak düzleşir. Bu açılma olduğunda trombositler ve ADAMTS13 bağlanma bölgeleri açığa çıkar (Şekil 1, 2). ADAMTS13'ün bağlanma bölgesine temas etmesi aktiflenmesine neden olarak, "çok büyük" multimerler halindeki vWf'ü proteoliz ile daha küçük moleküllere ayırır. Daha küçük hale gelen vWf yine halka şeklini alır ve trombositlerin vWf'e bağlanabilme yetenekleri azalır.

ADAMTS13 eksikliğinde; çok sayıda trombosit, dolaşımdaki veya endotel yüzeyini kaplamış olan "çok büyük" multimerler halindeki vWf'a bağlanır. Bu trombosit yüklü vWf'ler küçük damarlar ve keskin dönüşlü dallanma bölgelerine geldiklerinde, güçlü kan akım hızına maruz kalırlar. Bu durum vWf'ün daha fazla açılmasına-düzleşmesine ve daha fazla trombosit yapışma bölgesinin ortaya çıkması ile trombosit bağlanmasına neden olur. Bu damar bölgelerinde; "çok büyük" multimerler halindeki

vWf molekülleri ve onlara yapışmış trombositlerin oluşturduğu ağ, kan akımının kesilmesine, tromboz ve iskemiye neden olur. vWf sentez ve salınımını artıran durumlar da (enfeksiyon, inflamasyon, gebelik gibi) dolaşımdaki vWf moleküllerini artırarak klinik tablonun ortaya çıkmasına katkı sağlar.



### Histopatoloji

Pirimer TMA sendromlarında; mikrovasküler yatakta trombosit mikro trombüleri oluşur. Bunun yanında; endotel hücrelerinde ve subendotelial alanda şişme, damar duvarında kalınlaşma meydana gelir. Etkilenim küçük arteriyoller ve kapillerler düzeyindedir. Sonuç olarak, damar lümeninde tıkanma ve hiyalin tıkaç meydana gelir. Bunun arkasındaki alanda ise kanlanma yetersizliği-iskemi ve sonrasında da nekroz gelişir.

### Klinik

Başlangıç semptomları; halsizlik, dispne, peteşi ve diğer kanamalıdır. Her organda tutulum olabilir ve etkilenim derecesine göre semptomlar ortaya çıkabilir.

Klinik ve laboratuvar beş bulgunun birleşiminden oluşan, tanıda kullanılan beşli "pentad" tanımlanmıştır:

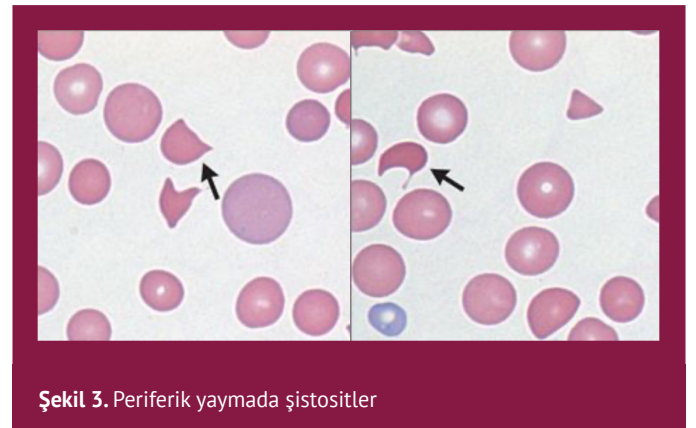
1. MAHA
2. Trombositopeni
3. Ateş
4. Akut böbrek yetmezliği
5. Nörolojik bulgular (koma, inme, nöbet, fokal bulgular, kofüzyon, baş ağrısı).

Eskiden tanı ve tedaviye başlanmasının geciktiği olgularda, hastalığın ilerlemesine bağlı olarak bu bulguları görmek mümkün iken, günümüzde olguların <5'te görülebilmektedir.

Tanı için mutlaka olması gereken iki bulgu;

1. MAHA (ortalama hematokrit %21)
2. Trombositopenidir (ortalama 10.000/mm<sup>3</sup>).

Bu bulguları açıklayabilecek başka bir olasılık olmadıkça TTP düşünülmelidir. Mevcut bulgular periferik yayma ile doğrulanmalıdır. Trombositopeni, trombositlerin mikrotrombüslerde tutulmasına-kullanılmasına bağlıdır. Kanamalar sıklıkla peteşi purpura şeklinde olup, ağır kanama nadirdir. Kalp etkileniminin göstergesi olan troponin yüksekliği ise mortalitenin bağımsız bir göstergesidir.



## LABORATUVAR BULGULARI

Periferik yaymada MAHA'nın en önemli bulgusu ve tanı için gerekli şart olan Şistosit (helmet hücreleri) x100 büyütmede bir alanda >2 görülmelidir. (Şekil 2) Şistositler damar tıkanıklığının olduğu alanlardaki fibrin ağının içinden geçen eritrositlerin parçalanmasına bağlı oluşur. Bunun yanında polikromazi, retikülositoz, mikrosferositler ve normoblastlar gibi hemoliz bulguları da görülebilir.

Diğer hemolitik anemi bulguları olarak;

LDH yüksekliği (hemoliz-doku iskemisi)

İndirekt billüribin yüksekliği

Haptoglobulin düşüklüğü

Hemoglobinüri (koyu idrar) saptanabilir.

Direkt antiglobulin testinin negatif olduğu gösterilerek otoimmün hemolitik anemi dışlanmalıdır. Bunun yanında aPTT, PT ve fibrinojen düzeyinin normal olduğu gösterilmelidir.

### Tanısal testler

Tanı ve tedavi aciliyet gerektirir. Bu nedenle tanı; klinik ve laboratuvar bulgulara (MAHA + Trombositopeni) dayandırılarak, tedavi hemen başlanır. Tanının teyidi için ADAMTS13 testi (aktivite ve inhibitör ölçümü) yapılır. Tedavi için test sonucu beklenmez. ADAMTS13 testi-aktivite düzeyi <%10 (ağır eksiklik) tanıyı teyit eder. Test örneğinin hastaya kan ürünü transfüzyonu yapılmadan alınmış olması gerekir. Transfüzyon yapılması aktivite düzeyinin yalancı olarak yüksek çıkmasına yol açar.

ADAMTS13 testi-aktivite düzeyi yanında mutlaka inhibitör ölçümü de yapılmalıdır. Akkiz olgularda inhibitör-ADAMTS13'e karşı otoantikör saptanır. Kalıtsal olgularda ise inhibitör saptanmaz.

## TEDAVİ VE PROGNOZ

Tedavinin temelini plazmaferez (plazma değişimi) oluşturur. Hastanın plazması ayrıştırılıp, sağlıklı plazma hastaya verilir. Böylece sağlıklı plazma ile ADAMTS13 verilirken, hastanın plazmasının ayrıştırılması ile; inhibitör-otoantikörler da dolaşımdan uzaklaştırılmış olur. Plazma değişimi hastanın trombosit sayısı >150.000/mm<sup>3</sup> olana kadar haftada 2-3 kez uygulanır. Bu tedaviye ek olarak kortikosteroid'de uygulanarak, inhibitör-otoantikör üretiminin azaltılması, otoantikörlere bağlı ADAMTS13 tüketiminin azaltılması ve plazma değişim sayısının azaltılması sağlanır. Rituksimab (anti-CD20 antikör) uygulaması ile de otoantikör üretiminin ve relaps sıklığının azaltılması sağlanabilir. Caplacizumab (anti-vWf antikörü) ise yüksek riskli olgularda tercih edilebilir. Yüksek riskli olgular; ağır nörolojik bulguları ve yüksek troponin düzeyi olanlardır. Akkiz TTP'li olgularda tedaviye yanıt oranı >%95'tir ve mortalite ise <%5'tir. Kalıtsal tip TTP'li olgularda, ömür boyu plazma infüzyonu ile eksikliğin yerine konması sağlanır.

## AYRICI TANI

MAHA ve trombositopeni nedenlerinin ayırıcı tanıda değerlendirilmesi gerekir. TTP ve diğer primer TMA'larda koagülasyon anormallikleri genelde görülmez. Ayırıcı tanıda yer alan hastalıklarda koagülasyon anormalliklerinin varlığı ve hastalığın (ağır hipertansiyon, yaygın malignite gibi) aşık olması ayırıcı tanıda kolaylık sağlar. Bu hastalıklarda ADAMTS13'te ağır eksiklik görülmez.

TTP dışında diğer primer TMA'lerin hemen hepsinde önemli derecede böbrek yetmezliği vardır ve ilerleyicidir. TTP'de ise böbrek yetmezliği hafif düzeydedir. TTP dışındakilerde ADAMTS13'te hafif eksikli olabilir de, ağır eksiklik görülmez.

### Shiga Toksin İlişkili Hemolitik Üremik Sendrom

ST salgılayan enterik mikroorganizma (*Shigella dysenteriae*, *E. coli* serotip O157:H7 ve O104:H4) enfeksiyonuna bağlıdır. Böbrek epitel hücrelerinde, mezansimal hücreler ve endotel hücrelerinde direkt hasar oluşturur. Çoğunlukla sporadiktir ve çocuklarda görülür. Salgın nadirdir.

Semptomlardan genellikle birkaç gün öncesinde çiftlik hayvanları ile temas, iyi pişmemiş et yendiği veya kontamine su içildiği saptanabilir. Şiddetli karın ağrısı gelişir ve akut apandisit ile karıştırılabilir. Bulantı, kusma ve diyare (kanlı) görülür; iskemik kolit ile karıştırılabilir. Böbrek hasarı, MAHA ve trombositopeni bu semptomlardan birkaç gün sonra ortaya çıkar.

Tanıda; gaita kültüründe enterohemorajik *Escherichia coli*'nin (EHEC), gaitada ST ve EHEC'e karşı IgG veya IgM saptanması kullanılır.

### Kompleman-ilişkili TMA

Kompleman yolağında, kompleman aktivasyonunu sağlayan düzenleyici proteinlerde (kompleman faktör H ve diğerleri) genetik anomaliler veya antikör gelişimine bağlı olarak kompleman sistemi sürekli aktif kalır. Buna bağlı olarak TMA klinik ve laboratuvar bulguları ortaya çıkar.

Tanı, diğer MAHA-trombositopeni nedenlerinin dışlanmasına dayanır. Başlangıç anidir, öncü enfeksiyon, diyare olabilir. Hipertansiyon eşlik edebilir. Doğum sonrasında da görülebilir. Artış gösteren ciddi böbrek hasarı gelişir. Eskiden bu olgular atipik HUS olarak adlandırılırdı.

Tedavide plazma değişimi ve antikompleman ilaç olan eculizimab kullanılır.

## KAYNAKLAR

1. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine. 20. baskı. McGraw-Hill Education, 2018.
2. Hoffbrand V, Moss PAH. Hoffbrand'ın Temel Hematolojisi. 7. baskı. İstanbul: EMA Tıp Kitapevi Yayıncılık Tic. Ltd. Şti., 2018.

# KANAMA DİATEZİ VE HEMOFİLİLER

Prof. Dr. M. Kürşat Kaptan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

## GİRİŞ

Hemostaz; vücutta kanamayı spontan olarak durduran ve aynı zamanda kanın vasküler sistem içinde akışkanlığının devamını sağlayan kompleks bir sistemdir. Hemostatik sistemin ana görevi vücutta kanama ve pıhtılaşmayı denge içinde tutmaktır. Normal hemostaz, hızlı ve lokalize olarak gerçekleşir. Hemostaz bazı faktörlerin birbiri ile olan dengeli etkileşimi ile devam ettirilir. Bu sistem içinde yer alan faktörler; kan damarları (endotel), trombositler, koagülasyon proteinleri ve fibrinolitiklerdir.

Dolaşım içinde pıhtı oluşması ile kanamayı ince bir çizgi ayırmaktadır. Hemostazı sağlayan faktörlerden birinde olan akkiz veya kalıtsal bozukluk kanama veya tromboza neden olmaktadır.

## ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Hemostaz; primer ve sekonder olarak iki aşamada gerçekleşir. Endotelde bir hasar meydana geldiğinde, vasküler sistem kanamayı engellemek için hasarlı damarda ve komşu damarlarda hızla vazokonstriksiyon oluşturur. Bu durum hasarlı damardaki kan akımını azaltırken, trombositler ve koagülasyon faktörlerinin hasarlı bölgeye olan temaslarını ve aktiflenmelerini artırır. Primer hemostaz; trombositlerin damar duvarında endotel altındaki kollajene teması ile aktiflenmesi ve adezyonu ile başlar. Trombosit adezyonu trombosit membranındaki glikoprotein Ib ve dolaşımdaki von Willebrand faktör tarafından sağlanır. Trombositlerin aktivasyon ve adezyonlarını takiben, granül içeriklerinin salınımı (ADP, tromboksan A<sub>2</sub> v.d. maddeler) (sekresyon) ve diğer trombositlerin bölgeye gelerek agregasyon oluşturmaları ile primer tıkaç meydana gelir. Ancak devam eden süreçte kontrolün sağlanmasında primer yanıt tek başına yeterli olamaz. Sekonder hemostaz ise koagülasyon proteinlerinin enzimatik olarak aktivasyonu ile fibrinojenden fibrin oluşması sonucunda, primer hemostazla oluşan gevşek pıhtının daha sağlam hale gelmesini sağlar.

Kanama hemostaz basmaklarında herhangi bir yerdeki kusur ile meydana gelebilir. Kusura göre kanamanın niteliği değişiklik gösterir.

## KLİNİK

Klinik pratikte kanama yakınması ile sık karşılaşılır. Kanama çoğunlukla genel hemostatik kusurlardan çok lokal nedenlerdir. Kanamanın hangi nedenle olduğunun saptanması için ilk başvurulacak ve en önemli yöntem anamnezdır. Anamnez de sorgulanması gerekenler şunlardır;

- Kanamanın ne zamandan beri olduğu
- Geçmiş döneme ait kanama problemleri
- Cerrahi işlem veya diş çekimi ile kanama durumu
- Mens karakteri
- Sünnette kanama olup olmaması
- Sakal tıraşı sırasında kanama durumu
- Ailesel bir öykü olup-olmadığı,
- İlaç kullanımının olup-olmadığı
- Eşlik eden hastalıklar

Anamnez ve sonrasında yapılan dikkatli bir fizik muayene ile, kanamanın;

- Hemostatik sistemdeki kusurdan olup olmadığı
- Vasküler mi
- Primer hemostatik tıkaç ile alakalı olup-olmadığı
- Koagülasyon kusuru nedeniyle olup-olmadığı anlaşılabilir.

Kanama birçok yerden oluyorsa, spontansa, peteşi, ekimoz, hematoma veya hemartroz şeklinde ise, travmanın derecesinden çok daha ağır ise; hasta genel hemostatik kusura sahip olabilir. Kanama; epistaksis, uterus veya GIS kaynaklı ise, çoğunlukla lokal nedenlidir. Kalıtsal bozukluğu olan hastalarda şikayetler bebeklik ve çocukluk döneminde başlayabilir. Doğumda göbek kordonundan kanama (FXIII eksikliğini düşündürür), sünnetten sonra kanama (FVIII veya FIX eksikliğini düşündürür) bize faydalı bilgiler verebilir.

Trombosit hastalıklarında kanama, primer hemostatik tıkaçın oluşmasında kusura neden olur. Trombosit sayısının yetersizliğinden veya fonksiyon bozukluğundan kaynaklanır. Koagülasyon sistemindeki kusurların neden olduğu kanamalar ile trombosit kusurundan kaynaklanan kanamaların özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.



**Tablo 1. Trombosit ve koagülasyon kusurlarındaki kanamanın özellikleri**

	Koagülasyon hastalıkları	Trombosit hastalıkları
Peteşi	Nadir	Karakteristik
Yüzeysel ekimozlar	Sık Genellikle büyük ve tek	Karakteristik Genellikle küçük ve çok sayıda
Derin hematomlar	Karakteristik	Nadir
Hemartroz	Karakteristik	Nadir
Gecikmiş kanama	Sık	Nadir
Yüzeysel kesi ve çiziklerden kanama	Nadir-hafif	Sık-yoğun
Kanama bölgesine bası ile kanama kontrolü	Yapılamaz	Yapılabilir
Cinsiyet	Kalıtısal olanları %80-90'ı sadece erkeklerde	Kadınlarda daha sık
Aile öyküsü	Sık	Nadir

### Koagülasyon Sistemi

Koagülasyon biyolojik bir amplifikasyon sistemidir. Sistem koagülasyon faktörlerinin birbirlerini aktiflemesi ile çalışır. Bu sistem içinde yer alan serin proteazları ve kofaktörlerinin genellikle fosfolipid yüzeyde etkileşimi ile stabil fibrin pıhtısı oluşur. Koagülasyon faktörleri Tablo 2'de ve koagülasyon şeması Şekil 1'de görülmektedir.

Koagülasyon sisteminde; fibrinojenin fibrine dönüşmesini sağlayan trombindir. Protrombinden trombin oluşturan üç enzim kompleksi vardır. Bunlar;

FXa oluşturanlar

1. Ekstrinsik tenaz (Xase) (VIIa, doku faktörü, fosfolipid, Ca<sup>2+</sup>)
2. İntrinsik tenaz (IXa, VIIIa, fosfolipid, Ca<sup>2+</sup>)
3. Protrombinaz kompleksi (Xa, Va, fosfolipid, Ca<sup>2+</sup>)

Trombin oluşturan

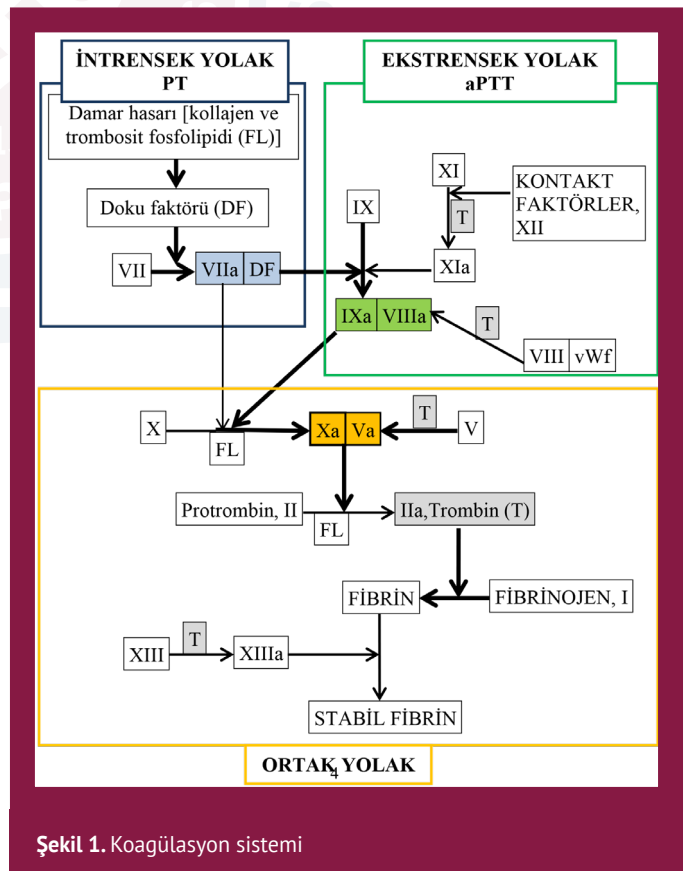
3. Protrombinaz kompleksi (Xa, Va, fosfolipid, Ca<sup>2+</sup>)

**Tablo 2. Koagülasyon faktörleri**

Plazma faktörleri	Aktif form
F1 Fibrinojen	Fibrin subuniti
FII Protrombin	Serinproteaz
FIII Doku faktörü	Reseptör/kofaktör
FV Proakselerin	Kofaktör
FVII Prokonvertin	Serinproteaz
FVIII Antihemofilik globulin	Kofaktör
FIX Christmas faktör	Serinproteaz
FX Stuart-prower faktör	Serinproteaz
FXI Plazma tromboplastin antiseden	Serinproteaz
FXII Hageman faktör (kontakt faktör)	Serinproteaz
FXIII Fibrin stabilizan faktör	Transglutaminaz
Prekallikrein (fletcher faktör)	Serinproteaz
Yüksek moleküler ağırlıklı kininojen (HMWK)	Kofaktör
Protein C	
Protein S	
Doku faktör yolağı inhibitörü (TFPI)	

### Koagülasyon Sisteminin Tarama Testleri

Fibrin oluşumunu ölçen; aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), protrombin zamanı (PT), trombin zamanı (TT) ve fibrinojen düzeyi ölçümünü içerir. Bunun yanında koagülasyon faktörlerinin tümünün düzeyleri de ölçülebilmektedir. aPTT intrinsek yolağı, PT ise ekstrinsek yolağın kontrolünü sağlar. TT, fibrinojenden fibrin oluşumunu yansıtır. TT'de uzama; heparin kullanımı, hipo/afibrinojenemi, disfibrinojenemi ve fibrin yıkım ürünlerinin arttığı durumlarda görülür.


**Şekil 1. Koagülasyon sistemi**



PT veya aPTT'de uzama olması halinde karışım testi yapılması gerekir. Bu amaçla hasta serumu ve sağlıklı serum 1:1 oranında karıştırılır. 37 °C inkübe edilirler ve test tekrarlanır. Test normale dönerse faktör eksikliğini düşündürür. Testin normale dönmemesi faktörün çalışmasını engelleyen inhibitör antikor varlığını düşündürür.

## HEMOFİLİLER

### Giriş

Kalıtısal koagülasyon bozuklukları her bir koagülasyon faktörü için tanımlanmıştır. Bunlar arasında; Hemofili A faktör VIII'in, Hemofili B faktör IX'un kalıtısal eksikliğine bağlıdır. Eksik faktörün yapımı azalmıştır veya normal miktarda yapılmasına karşın fonksiyonel yetersizliği mevcuttur.

### Epidemiyoloji

X'e bağlı resesif geçerler ve istisnalar hariç sadece erkeklerde görülürler. Von Willebrand hastalığından sonra en sık görülen kalıtısal kanama bozukluğudur. Hemofili A sıklığı 30-100/1.000.000'dir. Hemofili A, Hemofili B'den 5 kat fazla görülür.

### Etiyoloji ve patogenez

Hemofili A'da olguların 1/3'ünde aile öyküsü bulunmaz. X kromozomunun uzun kolunun uç kısmına yerleşmiş olan FVIII geninde inversiyon, delesyon veya nokta mutasyonları sonucu gelişir.

### Klinik

Faktör aktivitesine göre hemofililer hafif (<%1), orta (%1-5) ve ağır (%6-30) olarak sınıflandırılır. Ağır hastalıkta yaşamın ilk yıllarından itibaren sık spontan kanamalar yanında, kas içi, eklem içi ve organlarda kanamalar görülebilir. Orta hastalıkta, spontan kanama nadirdir, küçük travmalar veya cerrahi sonrasında kanamalar görülür. Hafif hastalıkta ise ağır travmalar veya cerrahi sonrasında kanamalar görülür.

Hastanın yaşamı boyunca faktör düzeyinde değişim beklenmez ve diğer etkilenen akrabalarının faktör düzeyleri ve kanama şiddeti benzerlik gösterir.

Kanamalar çoğunlukla hemartroz şeklindedir. En sık diz eklemleri tutulur. Başlangıçta hafif ağrı ile başlar, fizik bulgu yoktur. Ardından daha şiddetli ağrı, eklemde şişme, hareket kısıtlılığı, üstteki cildin kızarıklığı ve gerginliği dikkat çeker. Hemartrozun ardından inflamatuvar reaksiyon gelişir, kronik sinovit ile sonlanır. Bu tekrarlayan kanamalar için bir zemin oluşturur. Ağır hemofiliklerde erişkin çağa gelmeden hemofilik artropati gelişir. Derin yumuşak doku kanamaları, kas içi hematomlar oluşur. Aşırı kan kaybına, kompartman sendromlarına, sinir

basılarına ve kas kontraktürlerine neden olabilir. Büyük, kapsülle çevrilmiş, organize olmuş ve gerilerek çevre dokulara bası yapan psödodümler gelişebilir.

Spontan veya travma sonrası kafa içi kanamalar görülebilir ve en sık ölüm nedenidir. Retroperitoneal kanamalar veya havayollarını tıkayan retrofarengeal kanamalar da ölüme neden olabilir. Makroskopik hematüri sık görülür, renal koliğe neden olabilir. Cerrahi sonrası kanama gecikmiş olarak (saatler, hatta günler sonra) ortaya çıkar ve yara iyileşmesini geciktirir.

## LABORATUVAR BULGULARI

Her iki hemofili tipinde de aPTT uzaması mevcuttur ve normal plazmanın eklenmesi ile bu normale döner. Kanama zamanı ve PT normaldir. Ayırım için FVIII ve FIX düzeylerine bakılır. Normal düzeyleri %50-150 arasındadır. Faktör düzeyi %30'un üzerine çıktığında normal hemostaz görülür.

## AYIRICI TANI

Hemofili A ve B; faktör XI ve XII eksikliği gibi aPTT'yi uzatan diğer konjenital koagülasyon bozukluklarından ayırt edilmelidir. Hemofili A, von Willebrand hastalığından (özellikle Normandy tipi), akiz faktör FVIII inhibitörü gelişiminden, konjenital FVIII ve FV'in kombine eksikliğinden ayırt edilmelidir. Hemofili B'inde; karaciğer hastalığı, kumadin kullanımı, vitamin K eksikliği ve nadiren gelişen akiz FIX inhibitörlerinden ayırımı yapılmalıdır.

## TEDAVİ

Aspirin ve diğer antiagregan ilaçların kullanımı ile intramusküler enjeksiyonlardan sakınılmalıdır. Kanama ile karşılaşıldığında, faktör replasmanı ile kanama kontrolü sağlanmalıdır. Eklem içi kanaması olanlarda; buz, istirahat ve travmalardan korunma önerilmelidir. Cerrahi işlem yapılmadan önce faktör replasmanı yapılarak, yara iyileşmesi sağlanana kadar, faktör düzeyi emniyetli düzeyde tutulmalıdır.

Ağır ve tekrarlayan spontan kanamaları olan olgularda, kanamaları engellemek için profilaksi (haftada 2-3 kez faktör uygulanarak) yapılabilir.

Hemofili olgularında önemli problemlerden biriside; faktör uygulamalarından sonra faktöre karşı inhibitör antikor gelişmesidir.

## KAYNAKLAR

1. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine. 20. baskı. McGraw-Hill Education, 2018.
2. Hoffbrand V, Moss PAH. Hoffbrand'ın Temel Hematolojisi. 7. baskı. İstanbul: EMA Tıp Kitapevi Yayıncılık Tic. Ltd. Şti., 2018.

# MYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİLER (MPN)

Prof. Dr. M. Kürşat Kaptan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

## GİRİŞ VE TANIM

Hipersellüler kemik iliği, çevre kanında bir olgun hücre serisinde (eritrosit, lökosit ve trombositler) artış ile seyreden, genellikle ileri yaşta görülen, kök hücrenin akkiz klonal malign hastalığıdır. Ekstramedüller hematopoez, myelofibrozis ve akut lösemiye dönüşüm görülebilir. Ana fizik muayene bulgusu splenomegalidir (%60-100). Genetik olarak; BCR-ABL, JAK2, MPL ve calreticulin gen (CALR) mutasyonları görülebilir.

Dünya Sağlık Örgütü'nün myeloid malignite sınıflamasına göre myeloproliferatif neoplaziler BCR-ABL mutasyon varlığına göre ikiye ayrılır.

- I. BCR-ABL mutasyonu pozitif: Kronik myelositer lösemi (KML),
- II. BCR-ABL mutasyonu negatif:

1. Klasik: a. Primer myelofibrozis (PMF), b. polisitemia vera, c. esansiyel trombositemi
2. Klasik olmayan: a. Mastositozis, b. kronik nötrofilik lösemi, c. kronik eozinofilik lösemi

## KRONİK MYELOSİTER LÖSEMİ

### EPİDEMİYOLOJİ

Görülme sıklığı 1/1,000.000'dir. Tüm lösemilerin yaklaşık %15-20'sini oluşturur. Erkeklerde daha fazla görülür (E:K; 1,4:1).

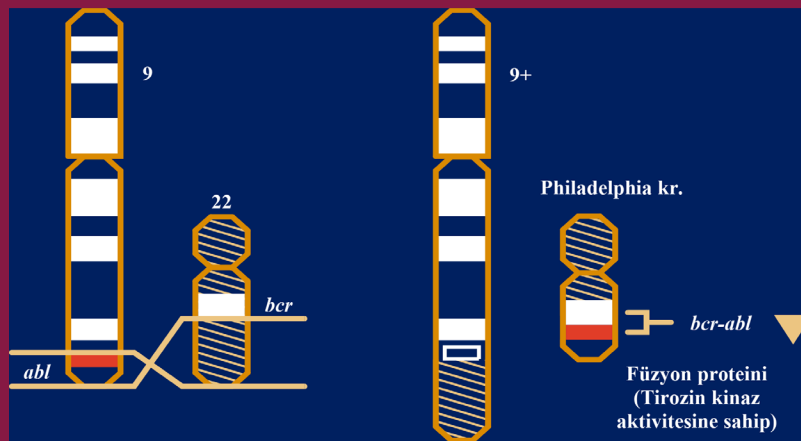
Görülme sıklığı yaşla beraber artar. En sık olarak 50-60 yaşları arasında görülür.

## ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Hastalığın ortaya çıkmasında radyasyona maruz kalınmasının bir etken olabileceği düşünülmektedir. Ancak hastalık temel olarak 9. kromozomun uzun kolundaki abl onkogeninin bulunduğu yerin üstünden bir kopma olur. On ikinci kromozomun uzun kolunda da BCR onkogeninin altından kopma olur. Kopan parçalar yer değiştirir ve t(9;22) meydana gelir. Böylece, Philadelphia (Ph) kromozomu olarak da adlandırılan 12. kromozomda normalde olmayan bir durum gerçekleşerek, BCR ve ABL onkogenleri bir araya gelirler ve BCR-ABL füzyonunu oluştururlar (Şekil 1). Bu durum kontrolsüz bir fosforilasyon ile tirozin kinaz enzim aktivitesinin ve hücre proliferasyonunun artması ile hastalığın ortaya çıkmasına neden olur.

## KLİNİK

Sessiz başlangıçlıdır. Olguların %50'si tanıda asemptomatiktir. Semptomlar hipermetabolizmaya bağlıdır (iştahsızlık-kilo kaybı, terleme, ateş, halsizlik). Anemi semptomları görülebilir. Splenomegali nedeniyle batın sol üst kadranda rahatsızlık ve erken doyumluk hissi görülebilir. Lökositöze bağlı olarak priapizm gelişebilir.



Şekil 1. Philadelphia kromozomu: t(9;22) BCR-ABL füzyonu

## LABORATUVAR BULGULARI

Tam kan sayımında nötrofilik lökositöz ana bulgudur. Anemi ve trombositöz de görülebilir. Periferik yaymada; nötrofilik lökositöz (sola kayma), eozinofili, bazofili ve kronik faz olgularda blast (<%10), kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisinde; belirgin myeloid hiperplazi ve hipersellülarite ile kronik faz olgularda blastlar (<%10), biyokimyasal incelemede LDH ve ürik asit artışı görülebilir.

Tanı için mutlak şart olan; sitogenetik incelemede Ph kromozomunun yani t(9;22)'nin veya moleküler genetik incelemede BCR-ABL mutasyonunun-füzyonunun saptanması gerekir (Şekil 1).

## TEDAVİ VE PROGNOZ

Hastalığa neden olan kontrolsüz tirozin kinaz enzim aktivitesini baskılayan tirozin kinaz inhibitörleri (imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib, ponatinib) kullanılır. Bu tedavi ile hastaların 10 yıllık yaşam şansları >%95'tir.

### POLİSİTEMİA VERA (POLİSİTEMİA RUBRA VERA)

Eritropoezin artması ile karakterizedir.

### EPİDEMİYOLOJİ

Ortalama yaş 60 civarındadır. Görülme sıklığı 2-3/100.000'dur. Erkeklerde daha fazla görülür.

## KLİNİK

Sıklıkla asemptomatiktir. Semptomatik olanlarda, klinik bulgular; hiperviskozite, hipervolemi ve hipermetabolizmaya bağlıdır. Klinik bulgular;

- Serebral dolaşım bozukluğu ve geçici iskemik atak (TIA)
- Pletorik görüntü; ruddy siyanoz (kırmızımtırak-mor renk) (konjiktival ve mukozal damarların konjesyonu)
- Splenomegali
- Kanama-tromboz
- Kaşıntı (özellikle sıcak banyodan sonra)
- Ateş (gece ve gündüz) terleme ve kilo kaybı
- Eritromelalji; parestezi, yanma hissi (özellikle ayaklarda)
- Gut

Hastalığın seyri

- Latent faz: Asemptomatik dönem
- Proliferatif faz: Hipermetabolizma, hiperviskozite, tromboz görüldüğü dönem
- Spent faz: Anemi, lökopeni, myelofibrozis, splenomegali, hepatomegalinin görüldüğü dönem
- Akut myelositer lösemiye dönüşüm

## LABORATUVAR BULGULARI

Hemoglobin (Hb), hematokrit ve eritrosit sayısı artar. Lökositöz ve trombositöz de görülebilir. Eritropoetin seviyesi düşüktür. Yüksek olması durumunda sekonder eritrositöz nedenlerinin

araştırılması gerekir. Serum vitamin B12 düzeyinde yükseklik saptanabilir. Kemik iliği hipersellülerdir. Kan viskozitesi artar. Serum ürik asit seviyesi artabilir.

## Tanı Kriterleri (Dünya Sağlık Örgütü)

### Majör kriterler

1. Hb erkek için >16,5 gr/dL, kadın için >16 gr/dL veya hematocrit erkek için >%49 kadın için >%48 veya artmış eritrosit kütlesi
2. Yaşa göre hipersellüler ve pleomorfik, olgun megakaryositler (büyüklüklerinde farklılıklar) ile birlikte üç serinin proliferasyonu ile karakterize kemik iliği
3. JAK2 mutasyonu varlığı

### Minör kriter

1. Subnormal serum eritropoetin düzeyi

Tanı için 3 majör kriterin tamamı veya ilk 2 majör kriter ile minör kriterin varlığı gerekir.

### Risk Değerlendirmesi

**Düşük risk:** <60 yaş ya da tromboz öyküsü yok. Genel kardiyovasküler risk etkenleri yok.

**Orta risk:** <60 yaş ya da tromboz öyküsü yok. Genel kardiyovasküler risk etkenleri var.

**Yüksek risk:** >60 yaş ya da tromboz öyküsü var. Genel kardiyovasküler risk etkenleri var/yok.

(Kardiyovasküler risk etkenleri: Hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus, sigara).

## TEDAVİ

Flebotoми: Erkeklerde ve kadınlarda hematokrit  $\leq$ 45 tutulmalıdır. Aspirin 75-100 mg/gün, kontrendike olmadıkça, tüm hastalarda kullanılmalıdır.

Sitoredüktif tedavi planı tromboz risk grubuna göre belirlenir. Yüksek risk grubundaki hastalara uygulanır. Sitoredüktif tedavi olarak hidroksiüre ve interferon-alfa veya -alfa2a kullanılabilir.

## ESANSİYEL TROMBOSİTEMİ

Megakaryosit proliferasyonu ve trombositlerin aşırı üretimi ile karakterizedir.

## EPİDEMİYOLOJİ

Ortalama yaş 60 (%20 <40 yaş) civarındadır. Görülme sıklığı 2,5/100.000'dür. Erkekler ve kadınlarda benzer sıklıkta görülür.

## KLİNİK

Olguların 2/3'ü asemptomatiktir. Semptomatik olanlarda klinik bulgular;

- Mikrovasküler iskemi: Migren, eritromelalji, TIA

- Makrovasküler tromboz: Akut koroner sendrom, periferik arter tıkanıklığı, parmakda gangren, derin ven trombozu
- Kanama: Akkiz von Willebrand hastalığı, deri-mukoza kanamaları
- Tekrarlayıcı abortuslar ve fetal gelişme geriliği
- Kaşıntı, gut ve priapizm
- Splenomegali - %40 - atrofi
- Myelofibrozise dönüşüm

### LABORATUVAR BULGULARI

Trombosit sayısı  $>450 \times 10^9/L$ 'dir. Periferik yaymada anormal büyük trombositler ve megakaryosit parçacıkları görülür. Trombosit anizositozu vardır. Tam kan sayımında platelet dağılım genişliği (*platelet distribution width*) yükselir. Kemik iliği hiperplaziktir ve özellikle megakaryositlerde artış vardır.

### Tanı Kriterleri (Dünya Sağlık Örgütü)

1. Trombosit sayısı  $>450 \times 10^9/L$ .
2. Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisinde megakaryositik hiperplazi bulunmalı (olgun ve büyük megakaryositler); nötrofil granülopoezinde veya eritropoezde belirgin artış olmamalıdır.
3. KML, polisitemia vera, PMF, myelodisplastik sendrom ve diğer myeloid kanserler için Dünya Sağlık Örgütü Tanı Kriterleri karşılanmamalıdır.
4. JAK2-V617F veya diğer klonal belirteçlerin bulunması; veya belirteç yok ise reaktif trombositoz nedenleri bulunmamalıdır.

### AYRICI TANI

Reaktif trombositoz nedenlerinin dışlanması gerekir. Bunlar ise; 1) kanama, 2) splenektomi sonrası ve hiposplenizm, 3) postoperatif, 4) malignite, 5) kronik inflamatuvar hastalıklar (örneğin; romatoid artrit), 6) kronik enfeksiyonlar, 7) demir eksikliği anemisi, 8) ilaçlar, 9) travma, 10) hemolitik anemi, 11) graft versus host hastalığı, 12) hiperadrenalizm, 13) egzersiz, 14) trombositopenin düzelme aşaması.

### TEDAVİ VE PROGNOZ

Risk değerlendirmesi polisitemia veradaki gibi yapılır. Düşük risk gurubunda aspirin 75-100 mg/gün kullanılabilir. Ancak JAK2 mutasyonu ve kardiyovasküler risk faktörleri olmayanlarda aspirin kullanılmayabilir. Trombosit sayısı  $>1,000 \times 10^9/L$  olanlarda, rölatif von Willebrand faktör eksikliği ve buna bağlı kanama olabilir. Bu olguların Ristosetin ko-faktör düzeyi  $>30$  olmayanlarında aspirin kullanılmamalıdır. Yüksek riskli olgularda ise sitoredüktif tedavi uygulanır. Sitoredüktif tedavi olarak hidroksiüre, interferon-alfa veya -alfa2a ve tromboedüktin kullanılabilir.

Diğer myeloproliferatif neoplazilere göre daha iyi seyirlidir. Çoğunluk normal yaşam süresine sahiptir. Hastalık sıklıkla  $>10$ -

20 yıl stabil bir seyir gösterir. Ölüm, kanama veya trombozlarla bağlı olabilir. Polisitemia vera, myelofibrozis veya akut lösemiye (%5) dönüşüm olabilir.

### PRİMER MYELOFİBROZİS

#### EPİDEMİYOLOJİ

Ortalama yaş 50-70 civarındadır. Erkeklerde kadınlardan daha fazla (2:1) görülür. Hastanın daha öncesinde Polisitemia vera veya esansiyel trombositemi tanısı olabilir.

#### ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Reaktif kemik iliği fibrozisinin oluştuğu klonal malignitedir. Fibrozisin kaynağı fibroblastlarda klonalite yoktur (malign klondan oluşmazlar). Nedeni açıklık kazanmamışsa da, ana faktörler; 1)genetik mutasyonlar: JAK2, CALR ve MPL, 2) aşırı sitokin üretimi ve 3) JAK1 sinyali artışıdır.

#### KLİNİK

Hastalık üç klasik bulgu ile karakterizedir:

1. Kemik iliğinde endotelial proliferasyon ve başlangıçta yama tarzında fibrozisi vardır, daha sonra yaygınlaşır ve buna skleroz da eşlik edebilir.
2. Dalak ve karaciğerde ekstramedüller hematopoez veya myeloid metaplazi, orta - ileri derecede splenomegali ve hepatomegaliye yol açar.
3. Periferik yaymada lökoeritroblastozis ve göz yaşı hücreleri (tear drop) ile poikilositozis vardır.

Olguların 1/3'ü asemptomatiktir. Sessiz başlangıçlı ancak kronik ilerleyici bir hastalıktır. Semptomatik olanlarda klinik bulgular;

- Anemi, trombositopeni
- Splenomegali ve dalak enfarktları
- Portal hipertansiyon
- Hipermetabolizmaya ait bulgular (B semptomları)
- Ekstramedüller hematopoeze bağlı organ fonksiyon bozuklukları (obstrüktif üropati, intestinal obstrüksiyon, asit, plevral effüzyon, karaciğer yetmezliği, spinal veya kranial kompresyon)
- Kemik ağrısı: Periostit veya intramedüller vaskülaritede artış
- Kemik iliği yetmezliği-pansitopeni
- Akut lösemiye dönüşüm

### LABORATUVAR BULGULARI

Kemik iliği aspirasyonu yapılamaz, örnek elde edilemez ve "dry tap" olarak isimlendirilir. Ancak biyopsi alınarak tanı konulabilir. Biyopside; başlangıçta hipersellüler ve retikülün fibrillerinde ve megakaryositlerde artış var iken, ileri aşamada, osteomyeloskleroz (kemik oluşumunda artış) gelişir. Ürik asit ve LDH seviyesinde artış vardır.

### Tanı Kriterleri (Dünya Sağlık Örgütü)

Tanı için 3 majör ve >1 minör kriter gereklidir.

Majör kriterler

1. Retikülin ve/veya kollojen fibrozisin (derece 2-3) eşlik ettiği megakaryosit proliferasyon ve atipisi,
2. BCR-ABL1 pozitif KML, polisitemia vera, PMF, myelodisplastik sendrom ve diğer myeloid kanserler için Dünya Sağlık Örgütü Tanı Kriterleri karşılanmamalıdır.
3. JAK2, CALR veya MPL mutasyonlarının varlığı veya bu mutasyonların yokluğunda; diğer klonalite belirteçlerinin olması veya reaktif kemik iliği retikülin fibrozis nedenlerinin olmaması

Minör kriterler

1. Ek bir hastalığa bağlanmayan anemi
2. Palpabl splenomegali
3. Lökositoz ( $\geq 11 \times 10^9/L$ )
4. LDH yüksekliği
5. Lökoeitroblastozis

### AYRICI TANI

Reaktif kemik iliği fibrozis nedenlerinin dışlanması gerekir. Bunlar ise;

Myeloid maligniteler: KML, polisitemia vera, PMF, myelodisplastik sendrom, akut myeloblastik lösemi, mastositozis

Lenfoid maligniteler: Lenfoma, tüylü hücreli lösemi, multipl myeloma

Diğer hastalıklar: Gri platlet sendromu, metastatik maligniteler, konnektif doku hastalıkları, raşitizm, enfeksiyonlar, renal osteodistrofi

### TEDAVİ VE PROGNOZ

Tedavi seçeneklerini ve prognozu hastanın risk değerlendirmesi belirler. DIPPS-Plus risk sınıflamasında yer alan faktörlerden her birinin varlığı bir puan olarak değerlendirilir; 1) yaş >65, 2) konstitüsyonel semptomlar, 3) Hb <10 gr/dL, 4) lökosit sayısı  $> 25 \times 10^9/L$ , 5) çevre kanında blast oranı  $\geq 1\%$ , 6) trombosit sayısı  $< 100 \times 10^9/L$ , 7) eritrosit transfüzyon ihtiyacı, 8) kötü karyotip.

Düşük risk puan: 0 (ortalama yaşam süresi 15 yıl)

Orta-1 risk puan: 1 (ortalama yaşam süresi 6,6 yıl)

Orta-2 risk puan: 2-3 (ortalama yaşam süresi 2,9 yıl)

Yüksek risk puan: >4 (ortalama yaşam süresi 1,3 yıl)

Tedavide interferon, JAK2 inhibitörü ruxsotinib ve yüksek riskli olgularda allojeneik kök hücre nakli kullanılabilir. Allojeneik kemik iliği nakli dışında şifa sağlanamayan bir hastalıktır.

### KAYNAKLAR

1. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine. 20st ed. McGraw-Hill Education, 2018.
2. Hoffbrand V, Moss PAH. Hoffbrand'in Temel Hematolojisi. 7'inci baskı. İstanbul: EMA Tıp Kitapevi Yayıncılık Tic.Ltd.Şti., 2018.



# HİPOFİZ BOZUKLUKLARI

Prof. Dr. Mine Adaş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Hipofiz bezi, sfenoid kemiğin "Sella Turcica"sı içinde yer alan, "master gland" olarak tanımlanan bir organdır. Çapı 0,5 cm, ağırlığı 600 mg'dir. Anatomik olarak farklı embriyolojik kökenden gelişen ön ve arka hipofiz bölümlerinden oluşur. Hipofizin %80'ini ön hipofiz oluşturur. Hematoksilin-eosin ile boyanma özelliğine göre asidofil, bazofil ve kromofob olmak üzere üç farklı hücre tipi içerir. İmmünohistokimyasal ve elektron mikroskop tekniği ile bu hücreler aşağıdaki şekilde sınıflandırılabilir:

- Somatotrop (GH) → Asidofil (polipeptid)
- Laktotrop (prolaktin) → Asidofil (polipeptid)
- Tirotrop (TSH) → Bazofil (glikoprotein)
- Kortikotrop (ACTH) → Bazofil (glikoprotein)
- Gonadotrop (FSH-LH) → Bazofil (glikoprotein)

Ön hipofizden (adenohipofiz) salgılanan hormonlar:

- Prolaktin
- Büyüme hormonu [(Growth hormon (GH))]
- Adreno kortikotrop hormon (ACTH)
- Luteinizan hormon (LH)
- Folikül stimulan hormon (FSH)
- Tiroid stimulan hormon (TSH)

Arka hipofizden (nörohipofiz) salgılanan hormonlar:

- Anti-diüretik hormon (ADH)
- Oksitosin

**Ön hipofizde farklı hormon üreten hücrelerin oranları aşağıdaki gibidir:**

- Gonadotropinler %10
- Prolaktin %15
- Growth hormon %50
- ACTH %15
- TSH %5

Hipofiz bezi hipotalamustan gelen uyarıcı hormonların etkisi ile hormon salınımını gerçekleştirir. Bunun dışında hipofiz, hipotalamustan gelen iki inhibitör hormon etkisindedir. Bunlar

büyüme hormonunu inhibe eden somatostatin ve prolaktini inhibe eden dopamindir.

## Hipopitüitarizm

Hipofiz yetmezliği (hipopitüitarizm) bir veya daha fazla hipofiz hormonunun yetersiz yapımı ve salınımı sonucu gelişen bir klinik sendromdur. Bir veya birkaç ön hipofiz hormonunun eksikliği, kısmi (parsiyel) hipopitüitarizm, tüm hipofiz hormonlarının eksikliği ise panhipopitüitarizm olarak bilinir ve bir hipofiz hormonu eksikliği de izole hipopitüitarizm olarak adlandırılır.

## Hipopitüitarizm nedenleri:

- Gelişimsel/Yapısal
- Transkripsiyon faktör eksiklikleri
- Hipofiz displazisi/aplazisi
- Konjenital SSS kitleleri, ensefalosel
- Primer empty sella
- Konjenital hipotalamik hastalıklar
- Septo-optik displazi
- Prader-Willi sendromu
- Laurence Moon Biedl sendromu
- Kallmann sendromu

• Travmatik

- Cerrahi
- Radyasyon
- Kafa travması
- Neoplastik
- Hipofiz adenomu
- Parasellar kitleler (germinom, ependimom, gliom)
- Rathke kisti
- Kraniofarengeoma
- Hipotalamik hemartom, gangliositom
- Hipofiz metastazı (meme, akc, kolon)
- Lenfoma, lösemi

**Tablo. Hipotalamus kaynaklı uyarıcı hormonlara karşı hipofizden salınan hormonlar**

Hipotalamus	"Growth hormone releasing hormone" (GHRH)	"Thyrotropin releasing hormone" (TRH)	"Gonadotropin releasing hormone" (GnRH)	"Corticotropin releasing hormone" (CRH)
Hipofiz	Growth hormon (GH)	TSH	FSH-LH	ACTH

- Meningiom
- İnfiltratif/inflamatuvar
- Lenfositik hipofizit
- Hemokromatoz
- Sarkoidoz
- Histiositosis X
- Granülomatöz hipofizit
- Transkripsiyon faktör antikoru

#### Vasküler

- Pitüiter apopleksi
- Gebeliğe bağlı (postpartum nekroz)
- Orak hücre hastalığı
- Arterit

#### Enfeksiyonlar

- Fungal (histoplazmoz)
- Parazitik (toksoplazmoz)
- Tüberküloz
- Pnomosistiz carini

Hipopitüitarizm gelişiminde etkilenen hormon sırası GH> FSH> LH> TSH> ACTH'dir. Klinik, eksik olan hormon ve eksiklik süresine göre değişir. Biyokimyasal tanıda hedef hormon eksikliğine rağmen, düşük/normal hipofiz hormon düzeyleri vardır.

Hipopitüitarizmde eksik olan hormona göre klinik:

- GH eksikliği: Çocukta büyüme gelişme geriliği, erişkinde deri kuruluğu, terlemede azalma, depresif duyu durumu, kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite artışı, yağsız kas kitlesinde azalma, visceral yağ artışı, kardiyak atım hacminde azalma, egzersiz kapasitesinde azalma gözlenir.
- LH/FSH eksikliği: Amenore, libido azalması, impotans, vücut kıllarında azalma.
- TSH eksikliği: Soğuk intoleransı, deri kuruluğu, bradikardi, kabızlık, anemi, seste kabalaşma.
- ACTH eksikliği: Yorgunluk, bulantı, kusma, anoreksi, kilo kaybı, ateş, hipoglisemi, vücut kıllarında azalma, hiponatremi.
- Prolaktin eksikliği: Postpartum süt verememe.

#### Empty Sella

Suprasellar subaraknoid yapıların intrasellar herniasyonu sonucu meydana gelen komplet ya da inkomplet hipofiz yetmezliğidir. Empty sella sendromunun nedenlerinden biri aşırı postpartum kanama sonucu gelişen hipofiz nekrozudur (Sheehan sendromu). Sheehan sendromu doğum sonrası aşırı kanama ve hipovolemiye bağlı olarak gelişen hipofiz yetersizliğidir. İnsidansı 1/10.000 doğum şeklindedir. Hipofiz bezi gebelik sırasında büyüdüğünden oluşabilecek şiddetli bir hipovolemiye oldukça duyarlıdır. Etiyopatogenezdeki temel olay azalmış kan volümü neticesinde anterior hipofizde nekroz oluşmasıdır. Özellikle ön hipofiz arka hipofizden daha çabuk

hasar görür. Gelişmiş ülkelerde obstetrik uygulamalarının gelişmesine bağlı olarak nadir görülen bu durum gelişmekte olan ülkelerde hala maternal morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerinden biridir. Sheehan sendromu hipofiz bezinden salgılanan hormonların değişik derecelerdeki eksikliğine bağlı olarak farklı tablolar halinde karşımıza çıkabilir. Sadece izole hormon eksikliği olabileceği gibi hormonların tamamının eksikliği de oluşabilir. Semptomlar yavaş yavaş gelişir ve buna bağlı olarak teşhis atlanabilir.

Sellar (hipofiz) kitle: Hipofizer kitle klinikte kendini şu şekillerde belli edebilir:

- Görme problemi, baş ağrısı gibi nörolojik bulgular ile
- Farklı nedenlerle çekilen MR'de raslantısal (insidental) olarak
- Hormonal bozukluklar ile (Prolaktin, GH, ACTH, TSH)

Sellar kitle aşağıdaki nedenler ile olabilir:

- Hipofiz adenomları
- Hipofiz hiperplazisi
- Diğer benign tümörler
- Kraniofarengeoma
- Meningeom
- Pitüisitom
- Malign tümörler
- Primer
- Metastatik
- Kist
- Apse
- Kavernöz sinüste arteriövenöz fistül
- Hipofizit

#### Prolaktinoma

Hormon salgılayan hipofiz adenomları içinde en sık görülür. Tüm hipofiz adenomlarının %25-30'unu oluşturur. Kadınlarda mikroprolaktinoma (<1 cm), erkeklerde ise makroprolaktinoma (>1 cm) sıklıdır.

#### Hiperprolaktinemi Nedenleri

##### Fizyolojik

- Gebelik
- Süt verme
- Stres

##### Farmakolojik

- Antiemetikler (metoklopramid, domperidon)
- Antidepresanlar (trisiklik antidepresanlar)
- Antipsikotikler (risperidon)
- Antiepileptikler
- Oral kontraseptifler
- Opiatlar

##### Patolojik

- Prolaktinoma

- Hipofiz sapını etkileyen hipofizer kitle
- Hipotiroidi
- Kronik böbrek yetmezliği

Ölçüm yöntemi ile ilgili

- Makroprolaktinemi

Prolaktinomada klinik:

Kadında: Oligomenore/amenore

- Östrojen düşüklüğüne bağlı semptomlar (sıcak basması)
- Vajinal kuruluk
- Disparoni (ağrılı cinsel ilişki)
- İnfertilite
- Galaktore (%30-80)
- Baş ağrısı, görme problemi
- Düşük kemik kitlesi
- Hipoitüitarizm

Erkek: Erektile disfonksiyon

- Libido kaybı
- İnfertilite
- Galaktore (<%30)
- Baş ağrısı, görme problemi
- Düşük kemik kitlesi
- Hipoitüitarizm

Prolaktinomada tanıda:

- Malign meme hastalıkları dışlanmalı (meme akıntısı tarifleyenlerde).
- Prolaktin yüksekliğinin hipofiz dışı nedenleri dışlanmalı.
- Hipfiz manyetik rezonans görüntüleme çekilir.
- Diğer hipofiz hormonları kontrol edilir.

Akromegali:

Akromegali aşırı büyüme hormonu salgılanması nedeni ile oluşan hastalıktır. Aşırı büyüme hormonu, karaciğerden insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) salgılanmasını artırır. En sık sebep hipofiz bezinde büyüme hormonu salgılayan bir adenomun olmasıdır. İnsidansı milyonda 3-4/yıl, prevalansı milyonda 40-70'tir.

Akromegali Sebepleri

-Aşırı büyüme hormonu salgısı

- Hipofizer %98
- Hipofiz dışı <%1

-Aşırı GH-RH salgısı

- Santral <%1
- Periferik <%1

Klinikte:

- **İskelet sistemi**
- Alın kemiğinde belirginleşme (frontal bossing)
- Prognotizm
- Diş kapanma kusurları

- Artrit
- Artralji
- Proksimal kas güçsüzlüğü
- İşitme kaybı
- Deri Bulguları
- Deride kalınlaşma
- Skin tag
- Akontosis nigricans
- Aşırı terleme
- Deride sulkusların derinleşmesi (cutis verticis gyrata)

#### • **Kardiyovasküler sistem**

- Kardiyomyopati
- Sol ventrikül hipertrofisi
- Hipertansiyon %40
- Ejeksiyon fraksiyonunda azalma
- Konjestif kalp yetmezliği
- Kalp kapak hastalıkları
- Aritmi
- Serebrovasküler hastalık

#### • **Gastrointestinal sistem**

- Kolon polipleri
- Safra kesesi hastalıkları

#### • **Metabolik bozukluklar**

- Bozulmuş glukoz toleransı: %46
- Tip 2 diyabet: %56
- Hiperkolesterolemi
- Hipertrigliseridemi
- Hiperkalsiüri
- Hiperfosfatemi

#### • **Endokrin sistem**

- Multinodüler guatr %73
- Adet düzensizliği
- Libido azalması, impotans
- Galaktore
- **Solunum sistemi**
- Uyku-apne: %50'de mevcuttur. %90'da horlama görülür.
- Üst solunum yolu obstrüksiyonu

#### • **Organomagali**

- Makroglossi
- Hepatomegali
- Kardiyomegali
- Prostat hipertrofisi

#### • **Nörolojik sistem**

- Baş ağrısı
- Serebral anevrizma
- Karpal tünel sendromu

- **Lokal tümör etkileri**

- Görme alanı defektleri
- Kafa sinir felçleri
- Baş ağrısı

Eski serilerde tanıda başlangıçtan itibaren 6-10 yılı bulan gecikme varken son yıllarda bu süre 2-3 yıla düşmüş gibi görünmektedir. Tanı gecikmesinin nedeni hastalığın yavaş ilerlemesi ve semptomların spesifik olmamasıdır. Akromegali tanısı için rastgele büyüme hormonu ölçümü önerilmez. IGF-1 değerleri yüksek olanlarda oral glukoz yükleme testinde GH cevabına bakılır. GH<1 µg/L altına süprese olmaması ile tanı doğrulanır. Biyokimyasal tanı konduktan sonra tümörü görüntülemek için hipofiz MR çekilmesi önerilir. Adenomların çoğu 1 cm'den büyüktür. MR kontrindike veya çekilemiyorsa BT çekilir. Görüntülemelerde optik sinir basısı varsa görme alanı tetkiki yapılır

### Cushing Sendromu

Patolojik kortizol fazlalığı sendromudur. En sık sebebi steroid içeren ilaçların kullanımudur. Endojen kortizol üretimi ile de ortaya çıkabilir. Bu durumda sebepler:

- ACTH üreten hipofizer adenom (%70) Cushing hastalığı
- Kortizol salgılayan adrenal tümör
- Ektopik ACTH üretimi.

Hipofiz,adrenal veya diğer kaynaklardan (ekzojen glukokortikoid, ektopik ACTH vb.) salgılanan aşırı kortizolün sebep olduğu sendroma Cushing denirken, hipofiz kaynaklı aşırı ACTH salınımı nedeni ile olan hiperkortizolemi durumuna Cushing hastalığı denir. Cushing hstalığı, endojen Cushing sendromunun %70'inden sorumludur.

Cushing sendromunda klinik:

- Obezite/kilo alma %80
- Deride incelme %80
- Aydede yüzü %75
- Hipertansiyon %75
- Mor renkli çatlak %65

- Hirsutizm %65
- Adet düzensizliği/amenore %60
- Pletora %60
- Anormal glukoz toleransı %55
- İmpotans %55
- Proksimal kas güçsüzlüğü %50
- Gövdesel obezite %50
- Akne %45
- Kolay morarma %45
- Osteoporoz %40
- Alt ekstremitelerde ödem %30
- Hiperpigmentasyon %20
- Diyabet %15

Tanı endojen hiperkortizoleminin laboratuvar tanısı ile konulur. Bu amaçla;

- Yirmi dört saatlik idrarda kortizol ölçümü
- 1 mg dexametazon supresyon testi
- Gece yarısı serum veya tükürük kortizol ölçümü
- Serum ACTH ölçümü (ACTH ya bağlı ve bağımsız Cushing ayırımı) yapılır.

Biyokimyasal tanı sonrası lezyonu görüntülemek için hipofiz MRI, surrenal görüntülemesi ve akciğer görüntülemesi yapılabilir. Cushing hastalığında gereğinde inferior petrosal sinüs örnekleme yapılabilir.

TSHoma

T3, T4, α subunit yüksekliği ile birlikte yüksek veya uygunsuz olarak normal TSH düzeyleri ile eşzamanlı hipofizdeki bir adenom TSHoma tanısını düşündürür.

### KAYNAKLAR

1. Hipofiz Hastalıkları Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2020. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği.
2. www.uptodate-2021
3. Harrison's Principal of Internal Medicine, 20th edition, 2018, McGraw-Hill Education.

# UYGUNSUZ ANTİDÜRETİK HORMON SALINIM SENDROMU (SIADH)

Prof. Dr. Seda Sancak Nurdan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bölümü, İstanbul, Türkiye

## GİRİŞ

Uygunsuz antidiüretik hormon salınım (SIADH) klinikte normovolemik hiponatreminin en sık nedenidir. Yatan hastalarda yüksek mortalite ve morbiditeyle ilişkili olup altta yatan hastalığın şiddetinin önemli bir göstergesidir. Efektif serum ozmolalitesinden ve serum volümünden bağımsız olarak uygunsuz antidiüretik hormon (ADH, arginin vazopressin) salınımı sonucu meydana gelir. ADH'nin kontrolsüz salınımı sonucu böbrekte toplayıcı kanallarda ve henlenin çıkan kolunda özgü reseptörlerin uyarılması sonucu su atılımı (sekresyonu) bozulur ve su reabsorpsiyonu artar. Suyun fazla retansiyonu ekstrasellüler volümün artmasına neden olarak glomerular filtrasyonun artmasına ve distal nefrona daha fazla Na'un ulaşmasına neden olur. Volüm reseptörlerinin aktive olması sonucu atriyal natriüretik hormon artar ve üriner Na<sup>+</sup> ile su atılımında orantılı bir artış sağlanır ve hipervolemi gelişmesi engellenmiş olur. Sonuç olarak uygun olmayan sıvı retansiyonu ve idrar konsantrasyonu sonucu övolemik hiponatremi gelişir.

Natriürezis ekstrasellüler hipervolemiyi azaltmaya neden olurken hiponatremiyi artırır ve övolemik sağlanmaya çalışılır. Aldosteron ve natriüretik hormon mekanizmasında ve tuz kaybına neden olacak ikincil bir sorun yoksa (kusma, ishal ve diüretik kullanımı gibi) SIADH'li hastalar övolemiktir.

Hiponatremi, hipozmolalite ve idrar ozmolalitesi 100 mosmol/kg'nin üzerinde olan herhangi bir hastada SIADH'den şüphelenilmelidir. SIADH'de idrar sodyum konsantrasyonu genellikle 40 mEq/L'nin üzerindedir, serum potasyum konsantrasyonu normaldir, asit-baz bozukluğu yoktur ve serum ürik asit konsantrasyonu sıklıkla düşüktür. Ancak volüm kaybı ve sodyum alımı düşük olanlarda idrar sodyumu düşük olabilir.

## KLİNİK

Hastalar, övolemik ve normotensif olmaları nedeniyle ödem, kuru mukoza ya da azalmış deri turgoru, postural baş dönmesi, ortostatik hipotansiyon göstermezler. Ciddi ya da hızlı-gelişen hiponatremisi olanlarda ise deliryum, kas zayıflığı, myoklonus, hiporefleksi, dizatri, Cheyne-Stoke nefes alıp verme, generalize nöbetler ve koma görülebilirken, hafif semptomatik hiponatremilerde ise bulantı, konfüzyon, baş ağrısı görülebilir.

Bununla birlikte, bu tür hastalarda gerçek hacim azalması, primer polidipsi, yetersiz beslenme, glukokortikoid eksikliği veya şiddetli hipotiroidizm nedeniyle zaman zaman hiponatremi olabilir. İdrar sodyumu hipovolemi ve övolemiyi ayırt etmek için kullanılır. İdrar sodyum konsantrasyonu genellikle 40 mEq/L'nin üzerindedir ve idrar ozmolalitesi ise genellikle >300 mosmol/kg'dir.

SIADH'de, artan idrar ürik asit atılımı nedeniyle sıklıkla hipoürisemi (4 mg/dL veya 238 mikromol/L'den düşük serum ürik asit konsantrasyonu) ve artan üre klirensi nedeniyle düşük kan üre nitrojeni (daha düşük BUN) <5 mg/dL veya >1,8 mmol/L görülür. Ancak, SIADH'li tüm hastalarda hipoürisemi ve düşük BUN bulunmaz ve bu nedenle bu bulguların olmaması tanıyı dışlamaz.

Hipotiroidizm, özellikle primer hipotiroidi ve miksödemli hastalarda belirsiz mekanizmalar yoluyla hiponatremiyeye neden olabilir. Hipotiroidizm şiddetli olmadığı sürece hiponatremi için başka açıklamalar aranmalıdır. Kortizol eksikliği, kısmen sistemik kan basıncı ve kalp debisindeki azalmaya ve kortizolün ADH salınımını baskılamasının kesintiye uğramasına bağlı olarak ADH'nin aşırı salgılanmasına neden olabilir. İkincil adrenal yetmezlik (hipopitüitarizm), birincil adrenal yetmezliğin (aynı zamanda aldosteron eksikliği ile sonuçlanır) aksine, övolemik hiponatremi ve SIADH'nin biyokimyasal özellikleri ile kendini gösterir. Tiyazid alan hastalarda şiddetli olabilen hiponatremi, tiyazid diüretikleri ile tedavinin nadiren görülen bir komplikasyonudur. Tipik olarak tiyazid tedavisinin başlangıcından hemen sonra başlar, ancak daha önce normal serum sodyum konsantrasyonuna sahip olan uzun süreli tiyazid tedavisi alan hastalarda, arada başka bir hastalık gelişirse hiponatremi de ortaya çıkabilir. Tiyazid diüretiklerinin neden olduğu hiponatremili hastalar, düşük serum ürik asit ve üre nitrojen konsantrasyonlarının yanı sıra fizik muayene ile belirgin övolemik dahil olmak üzere ADH salgılama sendromu (SIADH) olan hastalardakine benzer özellikler gösterebilir. Bu nedenle, SIADH ile tiyazid kaynaklı hiponatremi arasında ayırım yapmak genellikle zordur. Bu nedenle, tiyazid ile indüklenen hiponatremi tanısı ancak ilacın kesilmesi serum sodyumunun düzeltilmesiyle sonuçlanırsa doğrulanabilir (ve SIADH'ye bağlı hiponatremiden ayırt edilebilir). Diüretik kesildiğinde hiponatreminin şiddetinde belirgin bir iyileşme olacak olsa da, bu tür hastalar bir hafta



veya daha uzun süre hafif hiponatremik kalabilir ve bu nedenle kısa vadede tam iyileşme beklenmemelidir.

Öte yandan, serum bikarbonat ve potasyum konsantrasyonları SIADH'de tipik olarak normaldir. Hipozmolalitenin neden olduğu hücre şişmesini en aza indirmek amacıyla hücrelerden potasyum salınımı, serum potasyum konsantrasyonunu normale yükseltecek ek bir faktördür ve hiponatreminin neden olduğu hafif hiperaldosteronizm nedeniyle artan asit atılımı plazma bikarbonat konsantrasyonunu yükseltebilir.

## ETİYOLOJİ

### 1. Tümörler

- Akciğer bronkojenik karsinom, mezotelyoma, timoma küçük hücreli akciğer kanserlerin %15'inde görülür.
- Akciğer dışı kanserlerde (pankreas ve duodenum kanserleri, olfaktor nöroblastoma, malign histiositozis, baş-boyun kanserleri, ürolojik tümörler, occult tümörler).

### 2. Santral Sinir Sistemi Hastalıkları

- Kitle etkisi sonucu (tümör, apse, subdural hematoma)
- İnflamatuvar hastalıklar (ensefalit, menenjit, SLE, MS)
- Dejeneratif demiyelinezan hastalıklar (Guillain-Barré, spinal kord lezyonları)
- Diğer (Hemorajik, kafa travması, psikoz, deliryum, hidrosefali)

### 3. İlaçlar

- ADH salınımını artıranlar (Nikotin, fenotiyazin, TCAs)
- Direkt renal etki (V2 reseptörlerinin aktive olması) veya ADH'nin etkisinin artması (dAVP, oksitosin, PG sentez inhibitörleri)
- Mikst (karbamazepin, klorpropamid, klofibrat, yüksek doz iv siklofosfamid, vinkristin, vinblastin, SSRI, ekstazy, omoprazol)

### 4. Akciğer Hastalıkları

- Enfeksiyonlar (Pnömoni, ARDS, asthma, atelektazi, Tbc, aspergilloz, ampiyem)
- Mekanik ventilatör

### 5. Post Operatif Durumlar

- Majör abdominal ya da torasik cerrahiler

### 6. Karışık

- Vazopressin/Dezmopressinin eksojen olarak verilmesi
- von Willebrand hastalığı ya da hemofili için
- Oksitosin
- Vazopressin
- GI kanama kontrolü için verilmesi
- Kaşeksi

- Malnütrisyon
- AIDS
- Kemik iliği transplantasyonu sonrası

### 7. Cerrahi

- Trans-sphenoidal hipofiz cerrahisi
- Hasar görmüş posterior hipofizden uygunsuz ADH salınımı
- Plazma Na'unda en ağır düşüş genellikle post op 6-7.günlerde

### 8. Hormon Eksikliği

- Hipopituitarizm, hipotiroidizm

Klinik Belirtiler:

Hiponatreminin derecesine ve hiponatreminin gelişme hızına bağlı olarak değişir:

#### Serum Na Düzeyine Göre

Hafif hiponatremi (130-135 mmol/L) semptom görülmezken, orta derecede hiponatremide (125-129 mmol/L) anoreksi, bulantı, kusma, baş ağrısı; derin hiponatremide (110-125 mmol/L) letarji, anoreksi, bulantı, kusma, baş ağrısı, kas güçsüzlüğü, karın ağrısı, hipoventilasyon görülürken; serum sodyum konsantrasyonu <110 mEq/L ise konfüzyon, reflekslerin azalması, ekstansör plantar cevap, nöbet, beyin sapı herniasyonu, koma ve ölüm görülür.

Hiponatreminin gelişme hızına bağlı olarak da akut hiponatremi ve kronik hiponatremi olarak iki grupta incelenir.

**1. Akut hiponatremi:** Kırk sekiz saat içinde gelişen hiponatremiler akut hiponatremi olarak adlandırılır. Bu sürenin çok kısa olması nedeniyle serebral adaptasyon için genellikle zaman yoktur. Bu nedenle serebral ödem, nörolojik defisit, ölüm görülebilir. Acil tedavi gerektiren bir durum olup serum sodyum düzeyinin hızlı ve kontrollü bir şekilde yükseltilmesini gerektirir.

**2. Kronik hiponatremi:** Kırk sekiz saatten daha uzun sürede gelişen hiponatremiler kronik hiponatremi olarak değerlendirilir. Genellikle asemptomatikler ya da non-spesifik semptomlar gösterirler (anoreksi, bulantı, kusma, irritabilite, baş ağrısı ve abdominal kramplar gibi..)

#### Uygun ADH Tanı Kriterleri Ve Destekleyici Özellikleri

##### Uygun ADH Tanı Kriterleri

Övolemik hiponatremi varlığı (ödem veya volüm kaybına bağlı semptomların olmaması),

Hipotonik hiponatremi (efektif plazma ozmolalitesi <275 mOsm/kg),

Plazma ozmolalitesine uygun olmayan yüksek idrar idrar ozmolalitesi >100 mOsm/kg,

İdrar sodyumu >30 mEq/L (normal tuz ve su alımı ile),

Asit-baz ve potasyum dengesinin normal olması,

Adrenal ve tiroid fonksiyonların normal olması, Renal, hepatik, kardiyak hastalık bulunmaması, Diüretik kullanmıyor olması.

### Destekleyici Özellikler

- Hipoürisemi (ürük asit <4 mg/dL),
- BUN <10 mg/dL
- Serum sodyum → <135 mmol/L
- Serum potasyum → değişmez
- GFR artmış, fraksiyonel Na ekskresyonu >%1, fraksiyonel üre ekskresyonu >%55
- Sıvı kısıtlaması ile hiponatreminin düzelmesi
- %0,9 izotonik infüzyonu ile serum sodyumunun düzeltilememesi
- Tanıda plazma ADH ölçülmesinin yeri yoktur (Ölçümündeki kısıtlılıklar dolayısıyla pratik değildir bu nedenle önerilmemektedir).

### TEDAVİ

Tedaviye hiponatreminin ciddiyeti ve klinik semptomlara göre karar verilir. Öncelikle yapılması gereken hiponatremiye neden olan patolojinin tedavi edilmesidir. Adrenal yetmezlik ya da hipotiroidizm varsa tedavi edilmeli, tetikleyen ilaçlar kesilmelidir. Diüretik kullanımı, IV sıvı replasmanının olması, hastanın hipo veya hipervolemik olması, renal fonksiyon bozukluğu ve tiroid veya adrenal fonksiyon bozuklukları olması kafa karıştırıcı olabilir.

Bunun için detaylı bir öykü ve fizik muayene ile olgunun semptomatik olup olmadığı, akut veya kronik olup olmadığı ve volüm durumu değerlendirilmelidir. Hiponatremi tedavisi letarji, deliryum, nöbet ve koma gibi ciddi santral sinir sistemi belirtilerinin varlığı, hiponatreminin oluşma hızı (akut 48 saat içinde veya kronik 48 saatten uzun sürede) ve volüm durumuna göre belirlenir. Hiponatreminin en sık nedeni serbest su fazlalığı olduğu için, genellikle ilk adım tüm hiponatremili olgularda, serbest su alımını 1-1,5 L/gün ile sınırlamak olmalıdır.

• Serbest su fazlalığı şu denklem ile hesaplanabilir: Serbest su fazlalığı = TVS x (140- serum sodyumu ÷ 140)

Sıvı kısıtlamasına birkaç gün içinde cevap alınır ve serum sodyumu günlük %1-2 artar. Sadece sıvı kısıtlanmalıdır. Natriürezis nedeniyle Na kaybı devam ettiğinden Na alımı devam etmelidir. Ciddi, semptomatik ya da dirençli hiponatremisi olan hastalara sıklıkla sıvı kısıtlamasına ek olarak iv NaCl tedavisi verilir. %0,9'luk NaCl (ozmolalitesi 308 mOsm/L olup 154 mEq/L Na içerir) solüsyonu veya %3'lük NaCl (ozmolalitesi 1026 mOsm/L olup 513 mEq/L Na içerir) kullanılır. Hangi solüsyonun kullanılması gerektiği konusunda karar verirken dikkatli olunmalıdır. Plazma sodyum yoğunluğunu artırmak için, infüze edilecek tuzlu su solüsyonunun ozmolalitesinin idrar

ozmolalitesinden büyük olması gerekir. Aksi halde verilecek olan solüsyon hiponatremiyi daha da derinleştirecektir. İdrar ozmolalitesi 500 mOsm/kg'den düşük ise %0,9'luk NaCl, idrar ozmolalitesi 500 mOsm/kg'den yüksek ise %3'lük salin solüsyonu verilmelidir. Hipertonik salin solüsyonları/oral tuz tabletlerinin etkileri beraberinde intravenöz furosemid (20-40 mg) verilerek artırılabilir. Loop diüretikleri ADH'nin toplayıcı kanallarındaki etkisini inhibe ederek serbest su emilimini inhibe ederler ve serbest su atılımını artırır. Ayrıca renal medullada NaCl emilimini bozarak böbreğin konsantrasyon idrar çıkarmasını bozarlar. Tedaviye bağlı toplayıcı kanallarda ADH etkisinin inhibisyonuyla serum sodyumunda istenenden daha hızlı bir yükselme yapabileceğide unutulmamalıdır.

### Akut Semptomatik Hiponatremi Tedavisi

• Beyin ödemi gelişimini önlemek amacıyla hızlıca hipertonik salin infüzyonu başlanmalıdır. %3'lük hipertonik salin solüsyonu 1-2 mL/kg/saat dozunda intravenöz infüzyonla verilmelidir. Serum Na düzeyi 1-2 mEq/saat olacak şekilde 8-12 mEq/gün'den fazla yükseltilmemelidir. Bu tedavi semptomlar hafifleyene kadar veya sodyum düzeyinin güvenli bir sınır olan 118-120 mEq/L'lik düzeye ulaşmasına kadar sürdürülmelidir. Serum sodyum düzeyi 130 mEq/L'ye ulaştığında infüzyon durdurulmalıdır

### Kronik Hiponatremi Tedavisi

• Nedenlerin bazıları nadir ve geçicidir ve spesifik tedaviye ihtiyaç duyulmaz. Hedef, serum sodyum düzeyindeki düşüşün önüne geçmek ve mümkün olduğunca normale yakın bir düzeyde tutmaya çalışmaktır. Beynin ozmotik adaptasyonu olması nedeniyle pontin demyelizasyon beklenmemektedir ancak yine de, serum sodyumunu düzeltme hızı dikkatlice ayarlanmalıdır. Genel kanı hiponatreminin hızlı düzeltilmesinin morbiditeyi ve mortaliteyi artırdığı yönündedir. Altta yatan bir neden olup olmadığı araştırılmalıdır. (örneğin; ilaca bağlı ise kesilir). Tedavi, semptomatik hiponatremiye kıyasla daha konservatiftir.

• Kronik hiponatremili olguların tedavi kararı; semptomlara (yürümede dengesizlik, düşme, konsantrasyon ve kognitif bozukluk, bulantı ve tedavi eğer yaşam kalitesini artıracaksa), komplikasyonların önlenmesine (düşme, kırık ya da OP gibi) ya da mortalitenin azalması yönünde etkili olucaksa başlanabilir. SIADH sıklıkla geçici bir olgu olmakla birlikte, ektopik ADH üreten tümörler ve antipsikotik ilaçlara bağlı kronik faz artmış ADH'li hastalarda su sınırlaması ve tuz tablet tedavisi etkisiz ise ADH'yi antagonize etmek, tuz tabletleri ile birlikte diüretik (20 mg furosemid oral günde iki kez), demeklosiklin (300-600 mg oral günde iki kez), lityum karbonat (300 mg oral günde iki kez) ve tolvaptan gibi ADH antagonistleri kullanılabilir.

## KAYNAKLAR

- Rose BD, Post TW. *Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders*, 5th ed, McGraw-Hill, New York 2001. p.703.
- Steele A, Gowrishankar M, Abrahamson S, et al. Postoperative hyponatremia despite near-isotonic saline infusion: a phenomenon of desalination. *Ann Intern Med*. 1997;126:20.
- Beukhof CM, Hoorn EJ, Lindemans J, Zietse R. Novel risk factors for hospital-acquired hyponatraemia: a matched case-control study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;66:367-372.
- Berghmans T, Paesmans M, Body JJ. A prospective study on hyponatraemia in medical cancer patients: epidemiology, aetiology and differential diagnosis. *Support Care Cancer*. 2000;8:192-197.
- Doshi SM, Shah P, Lei X, Lahoti A, Salahudeen AK. Hyponatremia in hospitalized cancer patients and its impact on clinical outcomes. *Am J Kidney Dis*. 2012;59:222-228.
- Onitilo AA, Kio E, Doi SA. Tumor-related hyponatremia. *Clin Med Res*. 2007;5:228-237.
- Ellison DH, Berl T. Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med*. 2007;356:2064-2072.
- Adrogue HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med*. 2000;342:1581-1589.
- Sorensen JB, Andersen MK, Hansen HH. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in malignant disease. *J Intern Med*. 1995;238:97-110.
- Gill G, Huda B, Boyd A, Skagen K, Wile D, Watson I, et al. Characteristics and mortality of severe hyponatraemia—a hospital-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;65:246-249.
- Renneboog B, Musch W, Vandemergel X, Manto MU, Decaux G. Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. *Am J Med*. 2006;119:71.e1-e8.
- Fraser CL, Arief Al. Epidemiology, pathophysiology, and management of hyponatremic encephalopathy. *Am J Med*. 1997;102:67-77.
- De las Penas R, Escobar Y, Henao F, Blasco A, Rodriguez CA. SEOM guidelines on hydroelectrolytic disorders. *Clin Transl Oncol*. 2014;16:1051-1059.
- Issa MM, Young MR, Bullock AR, Bouet R, Petros JA. Dilutional hyponatremia of TURP syndrome: a historical event in the 21st century. *Urology*. 2004;64:298-301.
- Yeates KE, Singer M, Morton AR. Salt and water: a simple approach to hyponatremia. *CMAJ*. 2004;170:365-369.
- Hillier TA, Abbott RD, Barrett EJ. Hyponatremia: evaluating the correction factor for hyperglycemia. *Am J Med*. 1999;106:399-403.
- Wierzbicki AS, Ball SG, Singh NK. Profound hyponatraemia following an idiosyncratic reaction to diuretics. *Int J Clin Pract*. 1998;52:278-279.
- Fadel S, Karmali R, Cogan E. Safety of furosemide administration in an elderly woman recovered from thiazide-induced hyponatremia. *Eur J Intern Med*. 2009;20:30-34.
- Berendes E, Walter M, Cullen P, Prien T, Van Aken H, Horsthemke J, et al. Secretion of brain natriuretic peptide in patients with a neuraxial subarachnoid haemorrhage. *Lancet*. 1997;349:245-249.
- Reddy P, Mooradian AD. Diagnosis and management of hyponatraemia in hospitalised patients. *Int J Clin Pract*. 2009;63:1494-1508.
- Linas SL, Berl T, Robertson GL, Aisenbrey GA, Schrier RW, Anderson RJ. Role of vasopressin in the impaired water excretion of glucocorticoid deficiency. *Kidney Int*. 1980;18:58-67.
- Riggs AT, Dysken MW, Kim SW, Opsahl JA. A review of disorders of water homeostasis in psychiatric patients. *Psychosomatics*. 1991;32:133-148.
- Kim JK, Summer SN, Schrier RW. Cellular action of arginine vasopressin in the isolated renal tubules of hypothyroid rats. *Am J Physiol*. 1987;253:F104-F110.
- Kahn T. Reset osmostat and salt and water retention in the course of severe hyponatremia. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82:1706.
- Feldman BJ, Rosenthal SM, Vargas GA, Fenwick RG, Huang EA, Matsuda-Abedini M, et al. Nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med*. 2005;352:1884-1890.
- Çipil H, Demircioğlu S. Hiponatremi ve Uygunsuz ADH Sendromu. *Türkiye Klinikleri J Hematol-Special Topics*. 2016;9:20.
- Schwartz WB, Bennett W, Curelop S, Bartter FC. A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med*. 1957;23:529-542.
- Janicic N, Verbališ JG. Evaluation and management of hypo-osmolality in hospitalized patients. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003;32:459-481, vii.
- Kalemkerian GP, Akerley W, Bogner P, Borghaei H, Chow LQ, Downey RJ, et al. Small cell lung cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013;11:78-98.
- Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:i1-i39.
- Verbališ JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Schrier RW, Sterns RH. Hyponatremia treatment guidelines 2007: expert panel recommendations. *Am J Med*. 2007;120:S1-21.
- Castillo JJ, Vincent M, Justice E. Diagnosis and management of hyponatremia in cancer patients. *Oncologist*. 2012;17:756-765.
- Hauptman PJ, Burnett J, Gheorghide M, Grinfeld L, Konstam MA, Kostic D, et al. Clinical course of patients with hyponatremia and decompensated systolic heart failure and the effect of vasopressin receptor antagonism with tolvaptan. *J Card Fail*. 2013;19:390-397.

# DISLİPİDEMİ

Prof. Dr. Meral Mert

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

## GİRİŞ VE TANIM

Dislipidemi kan lipid profilinin bozulduğu bir tablodur. Kan lipid profili denildiğinde;

\*Total kolesterol (TK),

\*Low-density lipoprotein kolesterol (LDL-K),

\*Trigliseridler (TG),

\*High-density lipoprotein (HDL-K) kastedilmektedir.

Dislipideminin önemi kardiyovasküler hastalık için risk oluşturmasından kaynaklanır. Dislipidemi ateroskleroz ile ilişkisi açısından önem taşımaktadır.

Obezite ve tip 2 diyabet sıklığının tüm dünyada giderek artıyor olması dislipidemi sıklığının da giderek artmasına yol açmaktadır.

Günümüzde hiperlipidemiler için birçok sınıflandırma sistemi mevcuttur. Lipoproteinleri elektroforetik mobilitelere göre sınıflandıran Fredrickson sınıflandırması bunlardan biridir.

Fredrickson sınıflamasına göre tip IIa olarak bilinen AH, LDLR genindeki defektler sonucu bozulmuş kolesterol yıkımı ve hiperkolesterolemi ile karakterize OD bir hastalıktır. Kesin tanısı mutasyon analizi ile konulsa da rutin mutasyon analizinin pratik olmaması nedeniyle bazı tanısız kriterler geliştirilmiştir. Bunlardan birisi de Simone-Broome tanısız kriterleridir.

Kolesterol, vücudumuz için çok önemli bir lipiddir. Hücre membranının yapısında, safra asitlerinin oluşumunda yer alır ve steroid hormonlarının sentezinde kullanılır. Dokuların ihtiyaç duyduğu kolesterol, Apolipoprotein B (ApoB) ile işaretli lipoproteinler tarafından taşınırlar. ApoB ile işaretli lipoproteinler dokuların kolesterol ihtiyacını karşılamak için vasküler intimaya sürekli olarak girip çıkarlar. İnflamasyon, oksidatif stress, endotel disfonksiyonu veya dolaşımda fazla miktarda ApoB işaretli lipoproteinlerin bulunması, bu lipoproteinlerin intimaya daha çok miktarda girmesine ve burada makrofajlar tarafınca fagosite edilmelerine neden olur. Bu makrofajlar kalsifiye olup nekroza gider ve vasküler intimada birikmeye başlar. Aterosklerozun ilerlemesini ve kardiyovasküler sonuçlarının ortaya çıkmasını belirleyen pek çok faktör vardır. ApoB içeren liproteinlerin miktarı, maruziyet süresi ve eşlik eden diğer risk faktörlerinin sayısı ve şiddeti bu açıdan belirleyicidir.

Ama kesin olan bir şey varsa o da eğer ortamda ApoB içeren lipoproteinler yoksa aterosklerozun gelişmeyeceğidir.

Dolaşımdaki ApoB içeren lipoproteinlerin büyük çoğunluğunu (>%90) LDL oluşturur. Bu nedenle klinik pratikte LDL içindeki kolesterol miktarını ölçülerek (LDL-K), dolaşımdaki LDL miktarını tayin edilir.

Normal lipid düzeyleri genellikle epidemiyolojik çalışmalardan, toplum ortalamalarına göre hesaplanır. Ancak bu yaklaşım normal değerler hakkındaki öngörümüzde önemli yanılmaya yol açar. Çünkü modern toplumların lipid düzeyleri sağlıksız yaşam koşullarından etkilenmiştir. Modern insanla avcı-toplayıcı atalarımız arasında beslenme ve yaşam biçimi açısından çok büyük farklılıklar vardır. Dünyada avcı toplayıcı yaşamlarını halen sürdüren küçük topluluklarda yapılan ölçümler, serum lipidlerinin modern toplumlarınkinden çok daha düşük olduğunu ortaya koymaktadır. Yapılan ölçümler söz konusu topluluklarda total-K düzeylerinin 100-150 mg/dL, LDL-K düzeylerinin ise 50-75 mg/dL civarında olduğunu ve 70-80 yaşlarına gelindiğinde bile ateroskleroz gelişmediğini ortaya koymuştur. Yenidoğanda ve pek çok memeli türünde LDL-K düzeyleri 20-40 mg/dL civarında tespit edilmiştir.

Dislipidemi taraması, maliyet etkin ve bütüncül bir yaklaşımla genel kılavuz önerilerine uygun olarak yapılmalıdır. Dislipidemi neredeyse her zaman asemptomatik seyrederek ve erken ateroskleroza yol açan bir patoloji olduğu için, erken tanınması ve zamanında önlem alınması sayesinde ASKVH gelişme riskini azaltmak mümkündür. Kan lipidleri günümüzde kolay, hızlı, ucuz ve güvenilir biçimde ölçülebilmektedir. Dislipidemi taraması ile gelecekteki KVH riskini güvenilir şekilde hesaplamak mümkündür. Tarama sıklığını belirleyen faktörler, hastanın yaşı, cinsiyeti ve diğer risk faktörlerinin varlığıdır. Global risk taramasının bir parçası olarak, genç erişkinlerde 5 yılda bir, 40 yaş üzerindeki erkeklerde 1-2 yılda bir, 50 yaş üzeri kadınlarda (veya menopoz sonrasında) 1-2 yılda bir tarama önerilir. ASKVH, DM veya kronik böbrek hastalığı bulunan kişilerde veya diğer risk faktörlerinin varlığında tarama yılda bir defa yapılmalıdır. Dislipidemili olguya bütüncül yaklaşım önemlidir.

Dislipidemili bir olguda olası sekonder nedenler, ailesel dislipidemiler, dislipideminin komplikasyonları, sıklıkla eşlik eden diğer hastalıklar ve ASKVH risk faktörleri araştırılmalıdır. Bu nedenle, dislipidemili olguların değerlendirilmesinde öncelikle iyi bir anamnez alınması ve sistemik fizik muayenenin detaylı biçimde yapılması çok önemlidir. Dislipidemi olguları çoğunlukla asemptomattır. Sıklıkla, başka nedenlerle yapılan



tetkikler sırasında veya ASKVH nedeniyle değerlendirilirken saptanır. Anamnezde hastaların yaşı ve cinsiyeti önemlidir, çünkü bu faktörler primer korunmada tedavi kararını belirleyen toplam risk skorunu etkilerler. Hastanın özgeçmişinde ASKVH, DM, hipertansiyon, inflamatuvar hastalıklar (romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, psöriazis vb.), böbrek ve karaciğer hastalıkları ve diğer endokrinolojik hastalıklar sorgulanmalıdır. Ayrıca TG düzeylerinin çok yüksek olduğu olgularda akut pankreatit riski olduğundan bu yönden de sorgulamanın yapılması uygun olacaktır. Anamnez alınırken özgeçmiş ve sistem sorgulaması sırasında dislipidemiye neden olabilecek sekonder nedenlere ait klinik özellikler de mutlaka sorgulanmalıdır. Hastanın beslenme ve egzersiz alışkanlıkları, sigara ve alkol tüketimi, kullandığı ilaçlar gözden geçirilmelidir.

Hastanın soygeçmişini değerlendirirken;

- Birinci derece akrabalarında dislipidemi varlığı,
- Genç yaşta (kadınlarda <60 yaş, erkeklerde 50 yaş) ASKVH öyküsü,
- Tendon ksantomları sorgulanmalıdır.

### Fizik Muayene

Fizik muayenede mutlaka hastanın ağırlığı, boyu ve bel çevresi (BÇ) değerlendirilmeli, beden kitle indeksi (BKI) hesaplanmalıdır. Oturur durumda, en az 5 dakikalık bir istirahat sonrası her iki koldan arteriyel kan basıncı (AKB) ölçülmelidir. Sekonder nedenlere ait bulgulara da dikkat edilmesi gerekir. Hastaların tiroid muayenesi yapılmalı, tiroid hastalıklarına ait klinik bulgu ve belirtiler gözden geçirilmelidir. Cushing sendromu, akromegali gibi endokrinolojik hastalıklara bağlı bulgular araştırılmalıdır. Kronik karaciğer ve böbrek hastalıkları ile romatolojik hastalıkların fizik muayene bulguları değerlendirilmelidir.

**Deri:** Bazı AH olgularında LDL-K yüksekliğine bağlı olarak, aşil tendonu, el bileği ve dirsek tendonlarında ve metakarpofalangeal eklemlerde ksantomlar oluşabilir. Ksantomalar planar veya tüberöz özellikte olabilir. Planar ksantomlar düz veya hafif kabarık, sarımsı plaklar şeklindedir. Tüberöz ksantomlar ise, sıklıkla eklemlerin ekstensör yüzeylerinde görülen ağrısız, tekli lezyonlardır. Ciddi TG yüksekliği olan hastalarda, gövde, sırt, el-ayak, diz ve dirseklerde çok sayıda milimetrik deriden kabarık sarımsı erüptif ksantomlar oluşabilir.

**Göz:** Yüksek LDL-K düzeyine bağlı olarak kornea etrafında halka görünümü beyaz renkli lipid birikimi ortaya çıkar. Arkus kornea adı verilen bu bulgu 45 yaşının altındaki kişilerde dislipidemi açısından anlamlı olarak kabul edilir. Göz kapakları ve çevresinde yer alan sınırları belirsiz gri sarı renkteki deri altı lipid birikimlerine ise ksantelezma adı verilir. Yine yüksek TG düzeylerinin ışığı yansıtmasından dolayı, retinal arter ve venlerin pembe-krem renginde görünmesi lipemia retinalis olarak adlandırılır.

**Kardiyovasküler sistem:** Ateroskleroza bağlı olarak periferik nabızlar zayıf olarak alınabilir veya hiç alınamayabilir. Aortik ateroskleroza veya karotis darlığına bağlı dinleme bulgusu olabilir. EKG'de koroner arter hastalığı (KAH) ile uyumlu bulgular saptanabilir.

**Gastrointestinal sistem:** Dokularda lipid birikiminin uzun süre devam etmesi sonucunda yağlı karaciğer hastalığı ve buna bağlı hepatosplenomegali saptanabilir.

Şiddetli TG yüksekliği nedeniyle akut pankreatit geçiren hastalar şiddetli karın ağrısı ile acil servise başvurabilir.

### Kan Lipid Profili Ölçümleri

LDL-K ölçümü biyokimya laboratuvarlarında genellikle Friedewald formülü [ $LDL-K = (TK-HDLK-TG/5)$ ] ile hesaplanır. Ancak Friedewald formülünün doğruluğu TG >200 mg/dL olunca azalır ve TG>400 mg/dL olunca kullanılamaz. Açlık TG değeri >250 mg/dL, bilinen diyabet veya damar hastalığı olanlarda LDL-K direkt ölçülmesi en güvenli olanıdır. TG ölçümü standart lipid panelinin bir parçasıdır. Yüksek TG değerleri ( $\geq 150$  mg/dL); insülin direnci, diyabet ve ASKVH riski için bağımsız risk faktörüdür. Non-HDL-K ölçümü Apo B ile işaretli plazmadaki tüm aterojenik lipoproteinleri gösterir. Bunlar, Lipoprotein(a) (Lp(a)), VLDL, IDL ve LDL'dir.

Non-HDLK =TK-HDLK formülü ile basitçe hesaplanabilir. Özellikle TG yüksekliğinde, diyabet ve/veya bilinen ASKVH olanlarda non-HDL-K ölçümü LDL-K'den daha iyi bir risk belirleyicisidir.

Özellikle LDL-K hedeflerine ulaşıldığı zaman ikinci hedef olarak kullanılabilir.

Standart dışı ölçümler olarak, dislipidemi taramasında standart parametrelere ilave olarak farklı lipoproteinlerin, apolipoproteinlerin, klasik olarak kullanımda olan lipoprotein oranlarının veya lipoprotein alt gruplarının kullanılması yönünde çalışmalar vardır. Bu ölçümlerin pek çoğu günlük pratikte yaygın olarak kullanılmazlar.

**ApoB:** Aterojenik lipoproteinleri (VLDL, IDL ve LDL) işaretleyen apolipoproteindir.

Küçük yoğun LDL konsantrasyonunun arttığı aterojenik dislipidemi durumlarında (viseral obezite, insülin direnci ve inflamasyon gibi) non-HDL-K ölçümüne bir alternatif olabilir. ApoB ölçümü global risk hesaplamasında yer almamaktadır ve belirlenmiş tedavi hedefi henüz yoktur.

**Apo A-1:** HDL-K üzerindeki asıl apolipoproteindir ve HDL-K konsantrasyonu hakkında bilgi verir.

Her bir HDL partikülü 1-5 arası Apo A-1 molekülü taşıyabilir.

Uygun kan alma zamanı, güncel hekimlik uygulamasında lipid profilinin açlıkta ölçülmesi gerektiğine inanılmaktadır. Aslında bu inanın doğru olmadığı, lipid profillerinin tok olarak da değerlendirilmesinin mümkün olduğu artık kabul edilmektedir. Toplum taramaları, olağan yağ içeriğine sahip bir



yemek sonrasında TG düzeylerinin en fazla %20 arttığını, LDL-K düzeylerinin yaklaşık %10 azaldığını, total-K, HDL-K, non-HDL-K, ve ApoB-100 düzeylerinin ise değişmediğini göstermiştir. Zaten, günlük yaşamımızda sürekli tok olduğumuzu düşünürsek, açlık kan ölçümlerin gerçek değerlerimizi tam olarak yansıtmadığını da söylemek uygun olacaktır.

### Klinik Yaklaşım

Tedavi planında hastanın ASKVH riskinin saptanması önemlidir. Bunun için farklı risk skorlama sistemleri mevcuttur. SCORE bunlardan biridir. On yıllık kardiyovasküler ölüm riskinin saptanması ve klinik yol haritasının belirlenmesi için önerilmektedir.

### Tedavi

**Sekonder korunma:** Bir dislipidemi olgusunda tedavi kararını belirleyen en temel faktör ASKVH bulunup bulunmadığıdır. ASKVH tanısı almış olan her dislipidemi olgusu statin tedavisini hak eder. Ayrıca, ASKVH risk eşdeğeri olan DM ve kronik böbrek hastalığı olguları da statin tedavisini hak ederler.

**Primer korunma:** ASKVH, DM, KBH veya çok yüksek LDL-K düzeyleri (>190 mg/dL) bulunmayan bir dislipidemi olgusunda tıbbi tedavi kararı SCORE tablosunda hesaplanan risk puanına göre verilebilir. Bu olgularda toplam kardiyovasküler risk ne kadar fazla ise ilaç tedavisi o kadar gereklidir. Tedavide öncelik ASKVH'yi önlemektir. Dolayısıyla LDL-K düşürücü yaklaşımlar önceliklidir.

### Tedavi

Yaşam tarzı değişimi, statinler ve statin dışı tedaviler olarak özetlenebilir.

Statin dışı tedavilerde, safra asit sekestranları (kolesevelam), intestinal kolesterol emilim inhibitörü (ezetimib), fibratlar ve niasin, tek başlarına veya kombine olarak kullanılabilir. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) karaciğerde yer alan ve vücudun kolesterol ihtiyacını regüle eden bir proteazdır. Hepatosit üzerindeki LDLR'ye bağlanma kapasitesine sahiptir. PCSK9-LDLR kompleksi endositoz ile hücre içine alındığında, LDLR lizozomlarda yıkılır. Böylece, periferde kolesterol ihtiyacı olduğunda artan PCSK9 düzeyleri, LDLR sayısını azaltarak dolaşımdaki kolesterol düzeyini artırmış olur. Aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olan diyabetli hastalarda tolere edilebilen en yüksek statin dozuna rağmen LDL-K hedefine ulaşamıyorsa statine ek olarak gerekirse PCSK9 inhibitörleri başlanabilir.

### Tedavi Hedefleri

Trigliserid hedefleri: Trigliserid düzeyleri için tedavi hedefi tanımlanmamıştır. TG >150 mg/dL olması durumunda risk artacaktır. Ancak bu değerler tedavi hedefi olarak tanımlı değildir.

Eğer TG düzeyleri >500 mg/dL ise bu sefer pankreatit atağını önlemek öncelikli hedef haline gelir ve tedavide TG düzeylerini düşürmek öncelik kazanır. Primer korunmada temel yaklaşım en az 3 ay boyunca, tedavi edici yaşam biçimi değişiklikleri ile birlikte tıbbi beslenme tedavisini uygulamaktır. Kişisel ilerlemeye ve sonuçlara göre bu süreç, ilaç tedavisi başlanmadan önce, 6 aya kadar da uzatılabilir. Yüksek riskli kişilerde ise farmakoterapi ve beslenme tedavisi eş zamanlı başlanmalıdır.

Tıbbi beslenme tedavisi yaşam boyunca sürdürülmelidir. Dengeli makrobesin oranları içeren, düşük kalorili, sebze, meyve ve tam tahıl içeriği zengin, tekli ve ÇDYA'larından zengin bir diyet olmalıdır. Yağ oranı toplam enerjinin %30'undan az olmalı ve bu enerjinin %7'sinden azı doymuş yağlardan karşılanmalıdır. Diyetteki yağ oranları sağlıklı bir lipid profili için büyük önem taşır. LDL-K düzeylerini en fazla etkileyen, doymuş yağ alımının azaltılmasıdır. Doymamış yağlar çoklu doymamış yağ asitleri (ÇDYA) ile değiştirilirse her %1'lik değişim için LDL-K düzeylerinde 2 mg/dL artış sağlanabilir.

Besin endüstrisinde sık kullanılan trans yağ asitleri de tıpkı doymuş yağlar gibi LDL-K düzeylerini olumsuz etkilerler. Trans yağlar ve doymamış yağların HDL-K düzeyleri üzerindeki etkileri ise farklıdır. Trans yağlar HDL-K düzeylerinde azalmaya neden olurken, doymamış yağlar HDL-K düzeylerini artırır. Tekli doymamış yağ asitleri (TDYA) (zeytin yağı, kanola yağı, sert kabuklu yemişler, tohumlar) insülin duyarlılığını artırarak TG düzeylerini düşürürler. Bu etki özellikle postprandial dönemde belirgindir. TG düzeylerini daha da fazla düşüren bir yaklaşım da doymuş yağ yerine omega-6 ÇDYA almaktır.

Ama TG düzeyleri üzerindeki en olumlu etki omega-3 ÇDYA alımı ile sağlanır. Omega -3 ÇDYA'larından eikozopentanoik asit (EPA) ve dokosoheksanoik asit (DHA)'in TG düşürücü etkileri bilindiği için, genel popülasyonda haftada 2 kez balık tüketilmesi önerilmektedir.

TEMĐ dislipidemi kılavuzu diyetle kolesterol alımını kısıtlamanın tıbbi beslenme tedavisindeki önemini düşük olduğunu kabul etmektedir.

Diyetteki kolesterol içeriğini kısıtlamak yerine doymuş yağ miktarının azaltılmasının daha önemli olduğunu değerlendirmektedir. Yağ içeriğinin sağlıklı hale getirilmesi ve miktar kontrolü önemlidir.

Mediterranean (Akdeniz tipi) ve dietary approaches to stop hypertension (DASH) tarzı beslenme kardiyovasküler sonuçlar üzerinde ortaya çıkan olumlu etkileri nedeni ile önerilmektedir. Akdeniz tipi bir diyetle, saf sızma zeytinyağı, meyve, kabuklu yemiş, sebze ve tahılların düzenli olarak tüketilmesiyle; orta derecede balık ve kümes hayvanı tüketimi ile daha az miktarda süt ürünü, kırmızı et, işlenmiş et ve çok az tatlı tüketimiyle karakterizedir.

Bu modelden esinlenen diyetel seçenekler ASKVH'yi önlemek amacıyla hem primer hem de sekonder korunma için önerilmektedir.

### Egzersiz

Dislipidemi olgusunun haftada 150 dakika orta yoğunluklu aerobik fiziksel aktivite veya 75 dakika yüksek yoğunluklu aerobik fiziksel aktivite veya bunların eşdeğer kombinasyonunu yapmasını öneririz. Egzersiz yoğunluğu konuşma testi veya egzersiz sırasındaki maksimum kalp hızına ulaşma ile değerlendirilir. Düşük yoğunluklu egzersiz yapan birisinde, egzersiz sırasında konuşmada herhangi bir değişiklik olmaz, rahat bir şekilde konuşma sürdürülür.

Orta yoğunluklu egzersizde konuşma devam eder fakat daha sık nefes alıp vermek gerekir. Yüksek yoğunluklu egzersizde ise birkaç kelimeden sonra nefes almak için durmak gerekir. Egzersiz

yoğunluğunun değerlendirilmesinde diğer yöntem maksimum kalp hızı hesabıdır. Maksimum kalp hızı 220'den yaşın çıkarılması ile bulunur. Maksimum kalp hızının %40-50'sinin hedef kalp hızı olduğu egzersizler düşük yoğunluklu, %50-70'inin hedef kalp hızı olduğu egzersizler orta yoğunluklu, %70-90'ının hedef kalp hızı olduğu egzersizler yüksek yoğunluklu egzersiz olarak tanımlanmaktadır.

### KAYNAKLAR

1. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1.Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Eur Heart J. 2017;38:2459-2472.
2. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Dislipidemi Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2021



# TİROİDİTLER

Doç. Dr. Feyza Yener Öztürk

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

## GİRİŞ VE TANIM

Tiroiditler, tiroidin inflamasyonu ile seyreden ve folikül hücrelerinin hasarına neden olan bir grup hastalığı tanımlar. Tiroiditlerin sınıflaması etiyolojiye, patolojiye, klinik özelliklere ya da hastalık süresine göre yapılabilir. Hastalığın süresine göre akut, subakut ve kronik tiroiditler olarak da sınıflandırılabilir (Tablo 1).

## AKUT TİROİDİTLER

### 1. Enfeksiyöz (Süpüratif) Tiroiditi

Viral etiyoloji dışında bir enfeksiyon ajanı tarafından oluşan tiroid inflamasyonudur (bakteri, mikoplazma, mantarlar, protozoa). Oldukça nadirdir. Kanlanmasının çok iyi olmasına, yoğun iyot içeriğine, tiroid hormon sentezi sırasında hidrojen peroksit oluşmasına, kapsülle çevrili olmasına ve lenfatik drenajının iyi olmasına bağlı olarak tiroid bezi enfeksiyonlara karşı oldukça dirençlidir. Ancak, virülansı yüksek bir bakteri ya da immünitinin düşük olması bakterinin tiroide yerleşmesini kolaylaştırır. Erişkinde immün yetersizlik, komşu dokularda abse ve fistül olması akut tiroidite neden olabilir. Nadiren tiroid biyopsisi sonrası da gözlenebilir. Sıklıkla Gram (+) mikroorganizmalara (stafilokok, streptokok enfeksiyonları) bağlı gelişir.

**Klinik:** Tiroid bölgesinde fokal ağrı, sertlik, hassasiyet, şişlik, ısı artışı saptanır. Abse varsa üzerinde fluktuasyon alınır. Hasta ağrıya bağlı yutmada ve başını ekstansiyona getirmede zorlanır; başını fleksiyonda tutmaya çalışır. Bölgesel lenfadenomegali ve ateş tabloya eşlik eder. Fizik muayenede; inspeksiyonda tiroide nodüle görünüm, palpasyonda ise ağırlı bir tiroid saptanır.

Laboratuvar: Tiroid fonksiyon testleri genellikle etkilenmemiştir. Bazen destrüksiyona bağlı tirotoksikoz gözlenebilir. Sedimantasyon yüksekliği ve lökositoz saptanır.

**Tablo 1. Tiroiditlerin hastalığın süresine göre sınıflandırılması**

Akut	Subaküt	Kronik
Enfeksiyöz tiroidit	De Quervain tiroiditi	Hashimoto tiroiditi
Radyasyon tiroiditi	Sessiz tiroidit	Riedel tiroiditi
Travmatik tiroidit	Postpartum tiroidit	
	İlaca bağlı tiroidit	

Görüntüleme: Ultrasonografide (USG) kenarları net seçilemeyen nodüler görünüm, lezyon bölgesinde heterojenite, kistik alanlar, abse görünümü saptanır.

**Tedavi:** Abse perküten drenaj ile boşaltılır. Absenin aspirasyonunda genellikle nekrotik materyal, pü gelir. Bu drenaj materyalinden kültür ve Gram-boyama yapılabilir. Kültür sonuçları beklenmeden geniş spektrumlu, özellikle stafilokokları kapsayan bir antibiyoterapi başlanır. Tedavi mikrobiyolojik sonuca göre gereğinde revize edilir. Fistül ve/veya anatomik problemler varlığında cerrahi müdahale gerekebilir.

### 2. Radyasyon Tiroiditi

Radyoyot (I-131) tedaviden 3-7 gün sonra gözlenir. Tiroid glandında sertleşme ve ağrı saptanır. Bu evrede tiroid stimulan hormon (TSH) baskılanır, tiroglobulin ve tiroksin düzeyi hafifçe artar. İki-üç hafta içinde kendiliğinden düzelir. Tedavi gerekmez. Ağrı ve hassasiyet için non-steroid anti-inflamatuvar ilaç (NSAİİ) kullanılabilir.

### 3. Travmatik Tiroidit

Genellikle farkedilmez. Tiroidin sert palpasyonu, boyun cerrahisi ya da kaza sırasında oluşan boyun travmasına bağlı gelişebilir. Bölgesel doku hasarı sonucu künt bir ağrı ve nodüler bir sertlik oluşabilir. Tedavi gerekmez. Spontan iyileşir.

## SUBAKUT TİROİDİTLER

### 1. Subakut Granümatöz Tiroidit (De Quervain Tiroiditi)

Sıklıkla viral kökenli bir üst solunum yolu enfeksiyonunu takiben (2-8 hafta öncesinde) ortaya çıkar. Yaz ve sonbahar aylarında daha sık görülmesi, hastalık ile ilişkili olarak mevsimsel bir yatkınlık olduğunu düşündürmektedir. Koksakivirüs, kabakulak, kızamık, adenovirüs ve diğer viral enfeksiyonlar (Epstein-Barr, HIV) etiyolojide suçlanmaktadır. Kadınlarda erkeklere göre 3,5-4 kat daha sıktır. Genç erişkin ve orta yaşlarda (4. ve 5. dekatlarda) daha sık iken, ilerleyen yaşlarda sıklığı azalır.

**Etiyopatogenez:** Subklinik viral bir enfeksiyona bağlı viral kaynaklı ya da virüse bağlı konak doku hasarı ile ilişkili antijenler, makrofajlar üzerindeki HLA-B35 moleküllerine bağlanır. Bu kompleks, sitotoksik T hücrelerini aktive ederek, enfeksiyon ilişkili antijen ile yapısal olarak parsiyel benzerlik göstermesi

nedenli tiroid folikül hücrelerini destrükte eder. Bu reaksiyon sınırlıdır ve genellikle kalıcı değildir.

Patofizyolojide foliküler epitelin apoptozu ve folikül bütünlüğünün bozulması esastır. Tiroglobulin, T4 ve iyodize tiroglobulin fragmanları folikül destrüksiyonu sonucunda dolaşıma salınır. Tiroglobulinin yanında serbest T4 düzeyinde de artış olur. Bu durum kliniğe başlangıçta tirotoksik olarak yansır. Takiben TSH düzeyi baskılanır ve tiroid bezinden hormon sentezi durur. Sonuçta bu aşamada tüm destrüktif tiroiditlerde olduğu gibi, tiroid bezinde radyoaktif iyot tutulum (RAIU) azalmaktadır. Hastalığın sonraki evresinde depo hormonların tükenmesi ile serum T4 konsantrasyonları düşer ve dolayısıyla T3 düşebilir, TSH düzeyi artar. Destrüksiyonun durması ve artan TSH ile RAIU bir süre için normalin üzerinde veya normal olabilir. Bu dönemde boşalan hormon depoları yerine konulur. Sonuç olarak, serum T4 ve T3 düzeyi il TSH konsantrasyonu normal sınırlara geriler ve genellikle ötiroidizmle sonlanır. Bu süreçlerin süresi değişken ve tedaviye başlamakla etkilenebilir de genellikle ortalama bütün fazlar 1 ay civarında sürer. Hastalığın toplam süresi 2-3 ay civarındadır.

**Klinik:** Tiroid bezi bölgesinde ani başlangıçlı, yutkunmakla artan, palpasyonla ciddi ağrı saptanır. Genellikle her iki tiroid lobu tutulur. Bazen hastalar ağrının sağdan sola, soldan sağa yer değiştirdiğini belirtebilir. Ağrı üst boyun, çene ve kulağa yansiyabilir; öksürme, yutkunma ya da başı döndürme ile artabilir. Tiroid bezi hafif ya da orta düzeyde diffüz veya asimetrik olarak büyümüş, sert ve hassastır. Hasta ağrıdan tiroid palpasyonuna izin vermez. Yorgunluk, artralji, miyalji, disfaji ve subfebril ateş gibi grip benzeri semptomlar eşlik edebilir. Hafif-orta tirotoksik bulguları 2-8 hafta içinde düzelir. Takiben geçici, genellikle asemptomatik 2-8 hafta ya da daha uzun süren hipotiroidi evresi gözlenir. İyileşme döneminde aylar boyunca zaman zaman alevlenmeler görülebilir. Hastalığın ilerleyen döneminde olguların %50'sinde hipotiroidi bulguları olabilir. Hastaların %10-15'inde kalıcı hipotiroidi ve levotiroksin replasman ihtiyacı gelişebilir.

**Laboratuvar:** Erken evrede hipertiroidi bulguları saptanır. Geç evrede geçici aşikar ya da subklinik hipotiroidi bulguları da gözlenebilir. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) (>50-100 mm/st) ve C-reaktif protein (CRP) düzeyleri yüksek saptanır. Yüksek serum tiroglobulin düzeyinin yanında hafif anemi, lökositoz ve hiperglobulinemi gözlenir. Anti-tiroid peroksidaz antikoru (anti-TPO) ve anti-tiroglobulin (anti-Tg) düzeyleri saptanamayacak düzeyde ya da düşük titrede saptanır. T3/T4 oranı Graves hastalığının aksine genellikle <20'dir.

**Görüntüleme:** Belirgin olarak inflame olmuş tiroid parankim alanları USG'de ileri hipoekojen, yama tarzında, kenarları oldukça düzensiz olarak görülür. Bazen bu hipoekojen alanlar nodül izlenimi verebilir. Bu hastalarda tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi için acele edilmemelidir. Sitolojide yanılmalara sebebiyet verebilir. İnflamasyon yatıştıktan sonra

bu lezyonların birçoğunun kaybolduğu izlenir. Tirotoksik evrede, bezin inflamasyonu ve destrüksiyonuna bağlı olarak I-131 ya da teknesyum görüntülemelerde düşük uptake (genellikle <%1-3 ve heterojendir) gözlenir ve bu durumun normale gelmesi 3-6 ayı bulabilir.

**Ayırıcı Tanı:** Graves hastalığı ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Renkli Doppler USG'de Graves hastalığında hipertiroidik fazda yüksek kan akımı saptanırken, subakut tiroiditte artmış kan akımı gözlenmez. Graves hastalığında sintigrafide tiroid bezinde uptake artışı ve yüksek tiroid otoantikör düzeyi gözlenirken subakut granülomatoz tiroiditte uptake düşük ve otoantikörler negatiftir.

**Tedavi:** Tirotoksik semptomları olan hastada beta-bloker (propranolol 40-120 mg/gün ya da atenolol 25-50 mg/gün) ve ağrı, inflamasyon için bölünmüş dozlarda NSAİİ (naproksen 500-1000 mg/gün 2 dozda), ibuprofen (1200 to 3200 mg/gün 3-4 dozda) ile tedavi düzenlenir. Eğer 2-3 gün içinde gerileme olmazsa, NSAİİ kesilip steroid tedavisi (prednizolon/metilprednizolon 0,5 mg/kg/gün başlanıp tedricen azaltılır) başlanır.

## 2. Subakut Lenfositik Tiroidit ve Postpartum Tiroidit

Ağrısız tiroidit, sessiz tiroidit olarak da adlandırılır. Kendi kendini sınırlayabilen, T-hücre kökenli otoimmün destrüktif tiroid hasarı söz konusudur. Ancak hastalığın etiopatogenezi tam olarak bilinmemektedir. Bilinmeyen bir bakteriyel ya da viral etki, yapısal ve/veya otoimmün hastalık yatkınlığı olan kişide geçici bir otoimmün tiroiditi tetiklediği düşünülmektedir. Çoğunda tiroid otoimmün hastalık açısından aile öyküsü pozitifdir. Bazı hastalarda yıllar sonra aşikar kronik otoimmün tiroidit gelişebilir. Hamilelik öncesi ve hamilelik süresince tiroid fonksiyon testlerinde anormalliği olmayan bir kadında, doğumu ya da abortusu takiben ilk bir yıl içerisinde bu durum gözlendiğinde ise postpartum tiroidit (PPT) olarak adlandırılır. Gebelerin %8-10'unda gözlenir. Tip 1 diabetes mellitus, PPT öyküsü olması ve gebelikte anti-TPO pozitifliği PPT riski artıran faktörlerdir. Yüksek düzeyde anti-TPO pozitifliği mevcuttur.

Etiopatogenezi: Birinci fazda, tiroiddeki folliküler hasara bağlı olarak depolanan tiroid hormonları dolaşıma sızar ve tirotoksik bir dönem görülür. Birinci fazı takip eden dönemde, depo tiroid hormonların tükenmesi ve hasarlı tiroisitlerin yeterli miktarda tiroid hormonu sentezleyememesi nedeni ile kısa süreli ötiroidizm sonrası hipotiroid faz ortaya çıkar. Takiben tiroid folliküler yapının düzelmesi ve tiroisit fonksiyonlarının yeniden kazanımı ile ötiroidizm tekrar sağlanır. Bu üç fazlı gidişat aylar içerisinde tamamlanır (3-6 ay). Hastalık evreleri De Quervain hastalığına benzer ancak otoimmün etkinin devrede olması nedeniyle özellikle hipertiroidi ve hipotiroidi evreleri daha uzun sürebilir.

**Klinik:** Başka bir nedenle yapılan ya da hafif semptomlar nedeniyle istenen tiroid fonksiyon testleri ile bu durum saptanır. Çarpıntı,



terleme, huzursuzluk gibi hafif düzeyli hipertiroidi şikayetleri ile (hastaların %5-20'si) ya da sıklıkla da hiç fark edilmeden bu klinik atlatılır. Semptomlar 1-2 haftada gelişir ve 2-8 hafta sürerek azalmaya başlar. Tiroid bezinde ağrı ya da hassasiyet yoktur. Hafif diffüz tiroid büyümesi gözlenebilir. %20-30'unda kalıcı hipotirodi ve kronik otoimmün tiroidit gelişebilir.

**Laboratuvar:** Hipertiroidik fazda TSH baskılı, FT4 ve FT3 yüksek, hipotiroidik fazda ise FT4 düşük, TSH yüksek saptanır. Çoğunlukla anti-TPO ve anti-Tg pozitifdir. Serum tiroglobulin düzeylerinde yüksek bulunurken, lökosit, ESR ve CRP düzeyleri genellikle normaldir.

**Görüntüleme:** Tirotoksik fazda RAIU düşüktür, USG'de tiroid parankiminde heterojenite, hipoeojenite, normal ya da hafif düzeyde büyümüş bir tiroid bezi saptanır.

**Ayırıcı tanı:** Graves Hastalığı ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Subakut lenfositik tiroiditte tirotoksik semptomlar iki aydan daha kısa, tiroid boyutları normal ya da hafif büyük, RAIU düşük saptanır. PPT'de ise tirotoksikoz hem klinik hem de laboratuvar olarak daha hafiftir. Graves hastalığında guatr daha belirgindir. Oftalmopati varlığı Graves hastalığını gösterir. Tiroid sintigrafi ve tutulum incelemeleri laktasyon döneminde kontrendikedir. Laktasyon yoksa RAIU ayırıcı tanıda yardımcı olur. PPT'te RAIU düşük bulunur. Sintigrafi yapılan emziren kadınlarda birkaç gün emzirmeye ara verilmelidir. Laboratuvar olarak Graves hastalığında toplam T4/T3>20, USG'de artmış kan akımı mevcuttur.

**Tedavi:** Tirotoksik aşamada destrüktif tiroidit nedenli antitiroid tedaviye gerek yoktur. Semptomatik hastada beta-bloker tedavi yeterlidir. PPT'de beta-bloker tedavi gerekirse propranolol (10-20 mg 3-4x1) veya metoprolol (25-50 mg/gün) seçilebilir. Her ikisi de anne sütüne çok az geçer ve bebekte monitörizasyon gerekli değildir. Ciddi hipotiroid semptomatoloji varlığında geçici tiroid hormon replasmanına ihtiyaç gösterir. Ancak, hastaya mutlaka daha sonra tiroid hormonu kesilerek deneneceğini, o an için verilen tedavinin ömür boyu gerekemeyebileceği anlatılmalıdır. Tiroid hormon tedavisi başlanan bir hastada, 6 ay içinde ilacı sonlandırma düşünülmelidir. Laktasyon devam eden, gebe ve gebelik planı olanlarda tedavi kesilmemelidir. İlaç sonlandırımı açısından hasta değerlendirilirken, %10-20 hastada kalıcı hipotiroidizm gelişebileceği unutulmamalıdır.

## KRONİK TİROİDİTLER

### Hashimoto Tiroiditi

Hashimoto tiroiditi (HT) en sık görülen otoimmün tiroid hastalığıdır. Görülme sıklığı 1.000'de 0,3-1,5 olup, kadınlarda çok daha sık (5-20 kat) görülmektedir. Yavaş gelişen hipotiroidi, tiroid bezinin inflamatuvar hücrelerle büyümesi ve/veya otoimmüniteye bağlı atrofisiyle meydana gelir. Her yıl hastaların %4-5'inde hipotiroidi gelişir. En sık 30-50 yaş arası kadınlarda

görülür. HT, histopatolojik bir tanıdır. Tiroid bezinde lenfosit ve plazma hücrelerinin diffüz infiltrasyonu ile lenfoid folliküller oluşur. Folliküller zamanla hücre membranında hasara yol açarak tiroid parankiminde atrofi gelişir. HT, diğer otoimmün hastalıklar ile birlikte sıklıkla izlenebilir. Bu hastalıklar arasında en sık görülenler; kronik otoimmün gastrit (%2,8), vitiligo (%2,7) ve romatoid artrit (%2,4). Daha nadiren ise tip 1 diabetes mellitus, Addison hastalığı, alopesi areata, kronik hepatit, idiyopatik hipoparatiroidizm, polimiyalji romatika ve dev hücreli arterit, primer biliyer siroz, primer overyen veya testiküler yetmezlik, Sjögren sendromu, sistemik lupus eritematozus, skleroderma ile birlikte gözlenebilir.

**Klinik:** Asemptomatik ötiroididen, aşikar hipotirodiye kadar değişken klinik prezentasyonlar ile saptanabilir. Hastalığın erken döneminde tiroid follikül hasarı ile dolaşıma karışan tiroid hormonları nedeni ile geçici tirotoksikoz (hashitoksikoz) görülebilir. Hastalar bu dönemi genellikle farkında olmadan geçirebilirler. Hastalığın farkındalığını hipotiroidinin gelişme hızı ve şiddeti belirler. HT, tiroid fonksiyonunun genellikle yavaş bir şekilde kaybına neden olur. Aşikar hipotiroidi geliştikten sonra hipotiroidi kalıcı hale gelir.

**Tanı:** Sert ve düzensiz guatr ile subklinik ya da aşikar hipotiroidi HT'ni düşündürür. Anti-TPO veya anti Tg'den en az biri %90 yüksek bulunur. TSH yüksekliği ve ciddi otoantikör pozitifliğinde aşikar hipotirodiye ilerleme oranı her yıl için %5'tir. Serum TSH normal iken otoantikör pozitifliği saptanan HT olguları 6-12 ay aralıklarla takip edilir. TSH değeri ve hastanın doğum planına göre tedavi başlanır.

**Görüntüleme:** Tiroid US değerlendirmesinde; parankim heterojen, ekojenite azalmış ve sınırları belirsiz psödonodüller görülebilir. US, HT tanısında şart olmamakla birlikte, parankimdeki heterojenitenin derecesinin değerlendirilmesi ve gerçek nodül, psödonodül ayırımında önemlidir.

**Tedavi:** Ötiroid hastalarda tedavi gerekmez. Subklinik hipotiroidi hastalarda gerektiğinde, aşikar hipotiroidi gelişen hastalarda ise mutlaka levotiroksin ile replasman tedavisi yapılmalıdır. Bu hastaların tiroid bezinde ani asimmetrik büyümeler lenfomayı düşündürmelidir. HT bulunan kadınlarda gebelik planlanması halinde, öncesinde TSH mutlaka bakılmalıdır. Gebeler için hedeflenen TSH düzeylerine uygun levotiroksin replasmanı yapılmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Tiroid Nodülü. Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Derneği. 2020;143-154.
2. Erdoğan MF, Gürsoy A. Değişik tiroiditlere yaklaşım. In: Adan Z'ye Klinik Tiroidoloji. İstanbul: Ömür Matbaacılık. 1. Baskı, 2012;168-178.
3. Gardner DG, Shoback D. Tiroiditis. In: Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology, United States of America, 8th edition, 2007;263-266.



# DIABETES İNSİPİTUS (ARGİNİN VAZOPRESSİN EKSİKLİĞİ-DİRENCİ)

Doç. Dr. İlkay Çakır

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

## Tanım

Diabetes insipitus (DI), arginin vazopressin (AVP) -antidiüretik hormon (ADH) olarak da adlandırılır- salınım ya da etkisindeki bozukluklara bağlı gelişen fazla miktarda dilüe idrar çıkarma ile karakterize bir hastalıktır. Fazla miktarda idrar çıkarma (poliüri); kabaca 24 saatte 3 Lt'nin üzerinde idrar çıkarma olarak bilinse de bazı kaynaklarda farklı tanımlanabilmektedir. Genel olarak erişkin bir kişide 2 Lt/m<sup>2</sup>/24 saat veya 40-50 mL/kg/24 saatten fazla idrar hacmi poliüri olarak kabul edilir. Çoğunlukla DI hastalarının idrar ozmolalitesi 300 mOsm/kg'den, idrar dansitesi 1010'dan düşüktür. Poliüri nedeniyle sık idrara çıkma, enürezis, nokturi gibi şikayetler görülür, bunlara bağlı uyku bozuklukları, yorgunluk ve gündüz uyuklamaları olabilir. Susama hissi ve sıvı alımında artış (polidipsi) vardır. Soğuk içecek tercihleri olabilir. Hastanın şuuru açık ve susama bozulmamışsa dehidratasyon belirtileri izlenmez.

Poliüri solut (ozmotik) veya su diürezi nedeniyle olabilir. Osmotik diürezin en sık nedeni kontrolsüz diyabetik hastalarda görülen glukozu bağlı diürezdir. Poliürinin diğer en sık nedenleri, primer polidipsi ve DI'dır.

DI nedenlerine göre 4 grupta incelenir.

1. Santral DI- AVP yokluğu (komplet SDI) veya azlığı (Parsiyel SDI),
2. Nefrojenik DI- dolaşımda yeterli seviyedeki AVP'ye renal yanıtsızlık,
3. Primer polidipsi- fazla miktarda sıvı alımı sonucunda AVP'nin fizyolojik baskılanması,
4. Gestasyonel DI- gebelikte AVP'nin sistein aminopeptidaz enzimi ile yıkılması.

Yakın dönemde diabetes insipitus isimlendirmesinin hastalığın patogenezi yansıtmaması nedeniyle değiştirilmesi önerilmiştir. Son dönem yayınlarda Santral DI yerine "Arginin Vazopressin eksikliği"; Nefrojenik DI yerine ise "Arginin Vazopressin Direnci" terimleri kullanılmaktadır.

## Patogenez ve Etiyoloji

Vücutta normal hücresel fonksiyonların devam ettirilebilmesi için hem hücre içi hem de hücre dışı sıvının sabit tutulması esastır. Normal su dengesi AVP, susama hissi ve böbrekler

tarafından korunur. AVP (veya ADH) hipotalamusta bulunan paraventriküler ve supraoptik nükleuslarda sentezlenir, arka hipofize taşınır. Hormonun arka hipofizden salınımı çok sıkı kontrol altındadır, kan solut yoğunluğundaki (plazma ozmolalite) küçük değişiklikler AVP salgısını düzenler. Plazma ozmolalitesinde yükselme -genellikle hücre dışı sıvının kaybına işaretir- AVP salınımını artırırken tersine plazma ozmolalitesi azaldığı durumlarda salınım baskılanır. AVP'nin ana hedef organı böbreklerdir. Hormon burada renal toplayıcı tubullardaki V2 reseptörüne (antidiüretik reseptör) bağlanır. Sonrasında hücre içi protein kinazlar aktive olur, "su kanal" proteinlerinin (aquaporin 2) düzenlenmesi ve hücre zarına yerleştirilmeleri ile ozmotik gradyent ile nefron lümeninden toplayıcı tubullere suyun geçişi sağlanır, idrar konsantre edilmiş olur. Farklı organlarda su transportunu düzenledikleri düşünülen altı adet aquaporin tanımlanmıştır.

Plazma ozmolalitesi normal koşullar altında 282-295 mmol/kg dar aralığında tutulur. Plazma AVP konsantrasyonu 2-4 pmol/L olduğunda azami antidiüretik etki sağlanır. Geniş yanıklar gibi ciddi miktarlarda sıvı kaybı oluşan durumlarda plazma ozmolalitesi 300 mmol/kg'nin üstüne çıkabilir, ancak AVP konsantrasyonu 4 pmol/L üzerinde olsa dahi daha fazla renal su tutulumu gerçekleşemez. Bu koşullarda kayıp sıvı susamanın artışı ile yerine konur.

Sıvı alımında değişiklik olsa dahi normal koşullarda plazma ozmolalitesinin sabit tutulabilmesi için; vücudun osmoreseptör fonksiyonlarının normal olması, supraoptik ve paraventriküler nükleusların salgı ve ileti fonksiyonlarının sağlam olması ve Böbreklerde AVP reseptör ve tubul sisteminin çalışıyor olması gereklidir.

## Klinik ve Laboratuvar

Tedavi edilmeyen DI'nın klinik belirtileri tipik olarak poliüri, nokturi, polidipsidir. Hastalar ayrıca baş ağrısı, görme bozuklukları gibi altta yatan hastalığın ek belirtilerini de gösterebilirler. Serum Na konsantrasyonu yüksek normal seviyelerde saptanır. Susama hissini bozulması ya da suya erişememe halinde ılımlı-ağır hipernatremiler gelişebilir.

DI'lı hastaların lomber vertebra ve femur boynunda kemik mineral dansitesinin de düşük olduğu bazı çalışmalarda

ileri sürülmüştür. Neden olarak ADH'nin hem V1 hem V2 reseptörlerine bağlanması, tedavide kullanılan desmopressinin ise kemik formasyonunda rolü olan V1 reseptörleri ile değil yalnız V2 reseptörleri ile etkileşmesi olabileceği düşünülmektedir.

### Santral diabetes insipidus

Hipotalamo-nörohipofizyel sistemden yetersiz ADH üretimi ve/veya salınımı sonucunda gelişir, salınım azlığı tam ya da kısmi olabilir. En sık neden hipofiz cerrahisi gibi travmalardır, malign nedenlerin çoğunluğunu metastazlar, infiltratif hastalıklarınkini sarkoidoz oluşturur.

Hipofiz nadir bir durumdur, altta yatan bir enfeksiyon olmaksızın hipofiz bezinin inflamasyonu ile karakterizedir. Bazen tüm hipofiz bezinde yıkım görülebilir, spontan remisyona giren çok sayıda olgu da bildirilmiştir. İlginç

olarak immün check-point kullanımına bağlı hipofizlerde DI sık görülmez.

Santral DI'nın çocukluk çağıında ortaya çıkan genetik formları da mevcuttur. Kısmiden tam ADH eksikliğine kadar değişen farklı ağırlıkta belirti veren klinikler olabilir. Gebelikte plasentadan salgılanan vazopressinaz enzimi nedeniyle, daha önceden tanı almamış parsiyel santral DI'lar gebelikte tanı alabilir.

### Nefrojenik diabetes insipidus

Nefrojenik DI ADH'ye renal cevapsızlık sonucunda gelişir. Toplayıcı kanallarda aquaporin 2 aracılı su reabsorpsiyonu olmaz. Çoğunlukla nefrojenik DI lityum gibi ilaçların kullanımı, hipokalemi ve hiperkalsemi gibi elektrolit bozuklukları, böbreği infiltre eden hastalıklar sonucunda oluşur. İkincil nedenler geri dönebilir. Birincil nedenler AVP V2 reseptör veya AQP2 su kanal genlerini etkileyen mutasyonlara bağlı

**Tablo 1. Diabetes insipidusun etiyolojik nedenleri**

<b>1. Santral diabetes insipidus</b>
<b>a) Edinsel</b>
- Travmatik beyin hasarı, sellar/supra sellar bölge cerrahisi
- Vasküler/iskemik (Sheehan sendromu, serebral hemoraji, infarktüs, anterior kominikan arter anevrizması veya ligasyon, intrahipotalamik hemoraji)
- Neoplaziler (kraniyofarenjiyom, meningiyom, germinom, hipofiz adenomu, akciğer ve meme ca metastazları)
- Granüloamatöz hastalıklar (histiyositoz, sarkoidoz)
- Enfeksiyonlar (menenjit, ensefalit)
- İnflamatuvar/otoimmün durumlar (lenfositik infundibulonörohipofizit)
- İlaçlar/toksinler (etanol, difenilhidantoin, yılan zehiri)
- Diğer (hidrosefali, ventriküler/suprasellar kist, travma, dejeneratif hastalıklar)
- İdiyopatik
<b>b) Konjenital</b>
- Konjenital malformasyonlar; septoptik displazi, orta hat kraniyofasiyal defektler, ektopik hipofiz
- Genetik nedenler; AVP-nörofizin gen mutasyonları (otozomal dominant), Wolfram (DIDMOAD) sendromu (otozomal resesif)
- İdiyopatik
<b>2. Nefrojenik diabetes insipidus</b>
<b>a) Edinsel</b>
- İlaç etkisi (demeklosiklin, lityum, sisplatin, metoksifluran gibi)
- Hiperkalsemi, hipokalsemi - İnfiltratif lezyonlar (sarkoidoz, amiloidoz, multipl myelom, Sjögren hastalığı)
- Hematolojik (orak hücreli anemi)
<b>b) Konjenital</b>
- AVP V2 reseptör gen mutasyonu (X'e bağlı), AQP2 su kanalı gene mutasyonu (otozomal resesif)
<b>3. Primer polidipsi</b>
- Psikojenik
- Dipsojenik (susama eşiğinin düşmesi sonucu)
<b>4. AVP metabolizmasında artış</b>
- Gebelik santral diabetes insipidus

olarak genellikle konjenitaldir. Tedavi edilebilir ise alttaki bozukluk düzeltilir. Lityum kesilmesinden sonra böbreğin konsantrasyonu tekrar kazanması aylar-yıllar alabilir.

### Primer polidipsi

Primer polidipside yeterli ADH salınımı ve uygun renal yanıt bulunmasına karşın artmış sıvı alımı mevcuttur. Kronik olarak aşırı sıvı alımı AQP2 kanallarının down regülasyona neden olarak renal medulla konsantrasyon gradyanında düşmeye yol açar. Bağımlı kişiler ya da sağlıklı yaşamı takıntı haline getirmiş kişilerde de görülebilir. Çok nadiren susama eşliğinin düşmesinden de kaynaklanabilir.

### Tanı

Poliüri şikayeti ile başvuran hastalarda öncelikle 24 saatlik idrar toplanarak miktar ölçülmeli ve poliüri varlığı kanıtlanmalıdır. Poliüriye sebep olan primer polidipsi ve ozmotik diürez nedenleri (hiperglisemi, hiperkalsemi, renal hastalıklar gibi) dışlanmalıdır. Hasta sabah aç iken plazma ve idrar ozmolalitesi, glukoz, kalsiyum, bikarbonat düzeyi ve tam idrar tayini yapılır.

Plazma ozmolalitesi =  $2 (\text{Na}; \text{mEq/L}) + \text{BUN} (\text{mg/dL})/2,8 + \text{kan glukozu} (\text{mg/dL})/18$

DI'ya bağlı poliürisi olan hastada genellikle idrar hipotoniktir (ozmolalite  $<100 \text{ mOsm/kg}$ ); serum sodyumu ise  $>140 \text{ mEq/L}$ 'dir. Primer polidipside ise idrar ozmolalitesi  $<100 \text{ mOsm/kg}$ ; serum sodyumu ise  $<140 \text{ mEq/L}$ 'dir.

DI'nın ayırıcı tanısı önem taşımaktadır. Uygun olmayan hastaya desmopressin tedavisi verilmesi su intoksikasyonu gibi ağır sonuçlar doğurabilir. Bazan primer polidipsi ile parsiyel, hafif DI'yı ayırtetmek güç olabilir.

Tanıda genellikle "sıvı kısıtlama testi" kullanılır. Hipertonik salin veya arginin infüzyonları ile de testler tanımlanmıştır.

Sıvı kısıtlama testi: Hastanın tiroid fonksiyonunun normal ve adrenal rezervinin yeterli olduğu test öncesinde belirlenmelidir. Desmopressin kullananlarda ilaç testten en az 24 saat önce kesilmeli, testten bir gün önce hastanın su alımı yeterli olmalıdır. Test hastane şartlarında, yakın gözlem altında yapılmalıdır.

a) Hastanın hazırlanması:

- Teste 07:00'de başlanır.

- Testten 12 saat önce çay, kahve, alkol, sigara kullanımı kesilir.

- Gece yarısından sabah teste başlayıncaya kadar alınan su ve çıkarılan idrar miktarı ölçülür.

- Test sabahı 06:30'da hastaya hafif bir kahvaltı (sadece kuru gıda) verilir.

b) Dehidratasyona cevap:

- Hasta saat başı tartılır, başlangıç vücut ağırlığının %5'ini kaybetmesi halinde test sonlandırılır.

- Hipotansiyon ve/veya şuur bulanıklığı gelişmesi durumunda test sonlandırılır.

- Saat başı idrar miktarı ve ozmolalitesi ile plazma ozmolalitesi ölçülür.

- Olanak varsa AVP düzeyi ölçülür.

- Yeterli dehidratasyon olduğunda plazma ozmolalitesi  $>288 \text{ mOsm/kg}$  olur.

Plazma ozmolalitesi düşük ve/veya test sırasında azalıyorsa hastanın su kısıtlaması yetersizdir.

c) Eksojen vazopressine cevap:

- Plazma ozmolalitesi  $>300 \text{ mOsm/kg}$  (serum sodyum  $>145 \text{ mEq/L}$ ), ardışık iki idrar ozmolalitesi stabil kalırsa (aradaki fark %10 üzerinde değilse) veya hasta vücut ağırlığının %3'ünü kaybederse plazma ozmolalitesi, sodyum ve AVP düzeyi için kan alınarak desmopressin  $2 \mu\text{g i.m}$  veya  $10 \mu\text{g}$  intranasal uygulanır. Takiben 2 saat boyunca saat başı idrar volümü ve ozmolalitesi ölçülür. Desmopressin sonrası idrar ozmolalitesinde artış %100'den fazla ise komplet santral DI, %15-50 ise parsiyel DI olarak yorumlanır.

- Test sonlandırıldığında yeme ve içme serbest bırakılır.

### Görüntüleme

Normal insanda hipofizin manyetik rezonans görüntülemesinde nörohipofiz koronal ve sagittal plan T1 sekansta yüksek intensitede görülür. Bu parlak görüntüyü (bright spot) depolanmış vazopressin oluşturur. Bu görünüm normal insanların çoğunda (%80) varken, DI'sı olanların çoğunda yoktur. "Bright spot" yokluğuna eşlik eden hipofiz sap kalınlaşması ise granümatöz hastalıkları (histiositoz, enfeksiyonlar gibi), lenfositik infundibulohipofiziti, tüberkülozu, metastatik kitleleri düşündürür.

### Tedavi

Santral DI tedavisinde ADH analoğu olan desmopressin kullanılırken, kazanılmış nefrojenik DI tedavisinde hasta poliüriyi tolere edemiyor ise düşük solut diyeti ile birlikte tiazid diüretiklerinden faydalanılır.

Özellikle desmopressin kullanan hastalarda hiponatremi açısından dikkatli olunmalıdır.

### KAYNAKLAR

1. Refardt J. Diagnosis and differential diagnosis of diabetes insipidus: Update. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2020;34:101398.
2. Robertson GL. Diabetes insipidus: Differential diagnosis and management. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2016;30:205-218.
3. Bichet DG. Evaluation of patients with polyuria. Up to Date. Last updated: Oct 21, 2020.

# DİABETES MELLİTUS

Prof. Dr. Mazhar Müslüm Tuna

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

## TANIM

Diyabet, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik bir metabolizma hastalığıdır.

### Klinik Bulgu ve Belirtiler

Klasik semptomlar; poliüri, polidipsi, noktüri, polifaji veya iştahsızlık, ağız kuruluğu halsizlik, çabuk yorulma

Atipik semptomlar; bulanık görme, açıklanamayan kilo kaybı, inatçı enfeksiyonlar kaşıntı, erektil disfonksiyon, konsantrasyon güçlüğü

Tanı kriterleri; Tablo 1'de verilmiştir.

**Tablo 1. Diyabet tanı kriterleri**

	Asıkar DM	İzole IFG <sup>(**)</sup>	İzole IGT	IFG + IGT	DM Riski Yüksek
APG (≥8 st açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2.stPG (75 g glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele PG	≥200 mg/dl + Diyabet semptomları	-	-	-	-
A1C <sup>(***)</sup>	≥%6,5 [≥48 mmol/mol]	-	-	-	%5,7-6,4 [39-46 mmol/mol]

<sup>\*</sup>Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile "mg/dl" olarak ölçülür. "Asıkar DM" tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken "İzole IFG", "İzole IGT" ve "IFG + IGT" için her iki kriterin bulunması şarttır. <sup>\*\*</sup>2006 yılı WHO/IDF Raporunda normal APG kesim noktasının 110 mg/dl ve IFG 110-125 mg/dl olarak korunması benimsenmiştir. <sup>\*\*\*</sup>Standardize metotlarla ölçülmüştür.

DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A1C: Glükosillenmiş hemoglobin A<sub>1c</sub>, IFG: Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose), IGT: Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance), WHO: Dünya Sağlık Örgütü, IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu.

Açlık plazma glukozu için en az 8 saat açlık gereklidir. Rastlantısal plazma glukozu, gıda alımına bağlı olmaksızın günün herhangi bir saatinde ölçülebilir. Yüksek riskli bireyler ve tarama önerileri Tablo 2'de verilmiştir.

## Sınıflama;

### I. Tip 1 DM (%5-10)

A-İmmün aracılı olguların %95'ini teşkil eder >%90 pankreatik otoantikor (+)

B-İdiyopatik olguların %5'ini teşkil eder pankreatik kalsifikasyon görülebilir. Otoantikor (-)

### II. Tip 2 DM (%85-90)

### III. Gestasyonel DM

### IV. Diğer spesifik diyabet tipleri

a. Beta Hücre Fonksiyonunun Genetik Defektleri

**Tablo 2. Asemptomatik kişilerde diabetes mellitus tarama kriterleri**

1. Vücut ağırlığı ne olursa olsun, 35 yaşından itibaren 3 yılda bir, tercihen APG ile diyabet taraması yapılmalıdır.
2. BKİ ≥25 kg/m <sup>2</sup> olan asemptomatik kişilerin, aşağıdaki risk gruplarından birine mensup olmaları halinde, daha genç yaşlardan itibaren ve daha sık (örneğin yılda bir kez) diyabet yönünden araştırılmaları gerekir. <ul style="list-style-type: none"> <li>Birinci ve ikinci derece yakınlarında diyabet bulunan kişiler</li> <li>Diyabet prevalansı yüksek etnik gruplara mensup kişiler</li> <li>Makrozomik (doğum tartısı 4 kg veya üzerinde olan) bebek doğuran veya daha önce GDM tanısı almış kadınlar</li> <li>Hipertansif bireyler (KB ≥140/90 mmHg)</li> <li>Dislipidemikler (HDL-kolesterol &lt;35 mg/dl veya trigliserid ≥250 mg/dl)</li> <li>Polikistik over sendromu (PKOS) olan kadınlar</li> <li>İnsülin direnci ile ilgili klinik hastalığı veya bulguları (akantozis nigrikans) bulunan kişiler</li> <li>Koroner, periferik veya serebral vasküler hastalığı bulunanlar</li> <li>Düşük doğum tartılı doğan kişiler</li> <li>Sedanter yaşam süren veya fizik aktivitesi düşük olan kişiler</li> <li>Doymus yağlardan zengin ve posa miktarı düşük beslenme alışkanlıkları olanlar</li> <li>Sizofreni hastaları ve atipik antipsikotik ilaç kullanan kişiler</li> <li>Solid organ (özellikle renal) transplantasyonu yapılmış hastalar</li> <li>Uzun süreli kortikosteroid ya da antiretroviral ilaç kullanan hastalar</li> </ul>
3. Daha önce prediyabet (BAG, BGT veya YRG) saptanan bireylerde yılda bir kez diyabet taraması yapılmalıdır.
4. GDM tanısı almış kadınlarda doğum sonrası değerlendirmede diyabet saptanmasa da üç yılda bir diyabet taraması yapılmalıdır.

APG: Açlık plazma glukozu, BKİ: Beden kitle indeksi, GDM: Gestasyonel diabetes mellitus, KB: Kan basıncı, HDL-kolesterol: Yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol, PKOS: Polikistik over sendromu, BAG: Bozulmuş açlık glukozu (APG: 100-125 mg/dl), BGT: Bozulmuş glukoz toleransı (OGTT 2.st PG: 140-199 mg/dl), YRG: Yüksek risk grubu (A1C: %5,7-6,4; 39-47 mmol/mol).

b. İnsülin Etkisinde Genetik Defektler

c. Ektokrin Pankreas Hastalıkları

d. Endokrinopatiler

e. İlaç ve Kimyasal Maddelerle Oluşan Diyabet

f. Enfeksiyonlar

e. İmmün İlişkili Diyabetin Sık Olmayan Formları

g. Diyabetle Birlikte Görülebilen Diğer Genetik Sendromlar

### • Patogenez;

**Tip 1 DM'de** insülinopeni yaratan otoimmün beta hücre hasarı vardır. Tip 1 diyabet her yaşta görülebilse de okul öncesi (6 yaş), puberte (13 yaş) ve geç adolesan dönemde (20 yaş) pik yapmaktadır.

Genetik zemini olan bireyde tetikleyici faktörler otoimmün süreci başlatıp beta hücre hasarına yol açar. Genetik faktörler; kompleks ve multifaktöriyeldir. Tip 1 DM olgularının birinci derece akrabalarında risk artışı vardır. Ailesinde tip 1 DM olmayanda risk %0,4 iken anne/babada tip 1 DM varlığında %3-6'ya kadar yükselmektedir. HLA-DR3 ve HLA-DR4 ile riskte 4 kat artış, beraber bulunmaları durumunda riskte 12 kat artış olmaktadır. HLA-DQ Tip 1 DM yatkınlığı için spesifik bir belirteçtir. Monozigot ikizlerde %25-50 konkordans bulunur. Tetikleyici çevresel faktörler arasında virüsler (kabakulak, konjenital rubella, koksaki virüs, CMV...) toksik kimyasal ajanlar (ilaçlar, sitotoksinler.), erken yaşta inek sütüne maruziyet?, vitamin D eksikliği bulunur.



Otoimmün markerlar arasında en önemlileri Adacık hücre antikoru (ICA), insülin otoantikoru (IAA) ve Glutamik asit dekarboksilaz 65 antikoru (anti GAD).

Tip 1 DM diğer otoimmün hastalıklar; Hashimoto tiroiditi, graves hastalığı, Çölyak hastalığı, Addison, Vitiligo, Myastenia gravis, Otoimmün hepatit, Pernisyöz anemi ile birliktelik gösterebilir.

**Tip 2 DM'de** insülin direnci ve göreceli insülin yetmezliği vardır. Genetik ve çevresel faktörler beraberce rol oynar. Her yaşta başlayabilir, orta- ileri yaşlarda sıklığı artar. Hastalar genellikle obezdir. Hastaların büyük çoğunda ailede diyabet öyküsü vardır. Tek yumurta ikizlerinde %90 konkordans vardır.

• MODY (maturity onset diabetes of the young) genellikle genç (diyabet başlangıç yaşı <25) yaşta başlar. Ailede iki veya daha fazla kuşakta diyabet (OD geçişli) bulunur. Normal kilodadırlar. İnsülin direnci yoktur. Otoantikorlar negatif bulunur. Pankreas rezervi iyi, insülin sekresyonunda defekt vardır. Sulfonilürelelere iyi yanıt verir.

• LADA (Latent Autoimmun Diabetes of Adults) Genellikle erişkin dönemde başlar. Erken dönemde insülin ihtiyacı beklenmez (ilk 6-12 ay). Otoimmunité vardır (Anti GAD +). İnsülin direnci ve insülin salınım defektleri vardır. Ketoza dirençlidir. Tip 1.5 DM? olarak ta adlandırılır.

## TEDAVİ

Diyabet tedavisinin dört ana bileşeni vardır. Eğitim, tıbbi beslenme tedavisi, egzersiz ve medikal tedavi.

Medikal tedavide kullanılan ajanlar oral antidiyabetikler, insülin dışı enjektabl ilaçlar insülin ve insülin pompasıdır.

### İnsülin dışı antidiyabetikler

#### • İnsülin sekresyonunu artıranlar

- Sulfonilüreleler (SU); glükazid, glimepirid...

- Glinidler; nateglinid, repaglinid

#### • İnsülin etkisini artıranlar

- Biguanidler; metformin

- Tiazolidindionlar; pioglitazon

#### • Karbonhidrat absorpsiyonunu azaltanlar; Akarboz

#### • İnkretin düzeylerini modifiye eden tedaviler

- DPP-4 inhibitörleri; sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin

- GLP-1R agonistleri; exenatide, liraglutide (s.c uygulanırlar)

#### • Renal glukozüriyi artıranlar

SGLT 2 inhibitörleri; dapagliflozin, canagliflozin, empagliflozin

• Diğer Amilin analogları (amilin) safra asidi bağlayıcıları (kolesevalam) dopamin agonistleri (bromokriptin)

Tip 2 DM tedavisinde ilk tercih edilecek ilaç kontrendike değilse metformindir. Hba1c başlangıçta %8 üzerinde ise kombine tedavi, %10 üzerinde ise insülin ile birlikte oral antidiyabetik tercih edilmelidir. Hastanın bireyselleştirilmiş glisemik

hedefine ulaşmaması durumunda tedavi yoğunlaştırılmalıdır. Erken dönemde glisemik regülasyon sağlanması sonraki yıllarda gelişebilecek komplikasyonları azaltmada en önemli parametrelerden biridir. İlaç seçiminde hastanın yaşı, fonksiyonel durumu, eşlik eden hastalıkları, beklenen yaşam süresi, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, kronik böbrek hastalığı, kilo durumu, ekonomik durumu gibi birçok parametre değerlendirilerek karar verilmelidir. Tablo 3'te ilaçların özellikleri ile ilgili detaylı bilgi verilmiştir.

**Tablo 3. Antidiyabetik ilaçların genel özellikleri ve tercih edilebilecekleri klinik durumlar**

ÖZELLİKLER	MET	SU/GLN	PIO	DPP-4	GLP-1RA	SGLT-2	AGI	İNS
Maliyet	↑	↑	↑	↑↑	↑↑↑	↑↑	↑	↑-↑↑
Kilo değişimi	↓/++	↑↑	↑↑	++	↓↓	↓	++	↑↑↑
Hipoglisemi riski	++	↑↑	++	++	++	++	++	↑↑↑
Ödem riski	++	++	↑↑	++	++	++	++	↑
İleri yaş (>75 yaş)	✓	✓GLN	✓L	✓✓	✓	✓	✓	✓ Bazal İ. Bolus
KVH/yüksek KV risk	✓	✓L	✓	✓	✓✓	✓✓	✓	✓
Kalp yetersizliği	✓L	✓L	X	✓/azgınX	✓	✓✓	✓	✓✓
Hiper/dislipidemi	✓✓	✓	✓L	✓	✓	✓	✓	✓✓
İleri DM komplikasyonları	✓	✓L	✓L	✓	✓	✓	✓L	✓✓
Yaşlı karaciğer hast. (NASH)	✓	✓	✓	✓	✓✓	✓	✓	✓✓
Kronik böbrek hast.	✓L/X	✓L/X	✓L/X	✓	✓	✓✓	✓L/X	✓✓

MET: Metformin, SU: Sulfonilüreleler, GLN: Glinidler, PIO: Pioglitazon, DPP-4: Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri, GLP-1RA: Glukagon benzeri peptid 1 analogları, SGLT-2: Sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri, AGI: Alfa glukozidaz inhibitörleri, İNS: İnsülinler, KVH: Kardiyovasküler hastalık, KV: Kardiyovasküler, DM: Diabetes mellitus, ↑: Arttırıcı, ↓: Azaltıcı, ++: Nöbet, ✓: Tercih edilebilir, L: Dikkatle kullanılmaması, X: Kontrendike, ↑/X: Genellikle kontrendike sınırla birlikte, bazı durumlarda dikkatle kullanılabilir, vaka bazında karar verilmelidir. Bu tablo da kullanılan renkler trafik ışıklarına uygun olarak düzenlenmiştir. Yeşil tonları facon kullanılabileceği, sarı ve turuncu dikkatle kullanılacağı, kırmızı kullanılmaması gerektiği anlamına gelmektedir.

### Diyabet tedavisinde insülin başlama endikasyonları;

#### • Klasik tip 1 diabetes mellitus ve LADA olguları

#### • Tip 2 DM

- OAD'ler ile metabolik kontrol sağlanamaması
- Aşırı kilo kaybı ve ağır hiperglisemik semptomlar
- Hiperglisemik aciller (DKA, HHD)
- Akut miyokard infarktüsü
- Akut, ateşli ve sistemik hastalıklar
- Majör cerrahi operasyonlar
- Gebelik ve laktasyon
- Ağır karaciğer ve böbrek yetersizliği

### Ülkemizde kullanımda olan insülin preparatları

- Kısa etkili insan insülini
  - Regüler (kristalize) insülin
- Orta etkili insan insülini
  - NPH (Nötral Protamin Hagedorn) insülin
- Kısa etkili insülin analogları:
  - Aspart (Novorapid) ◦ Lispro (Humalog) ◦ Glulisin (Apidra)
- Uzun etkili insülin analogu (bazal insülin):
  - Glarjin (Lantus) ◦ Detemir (Levemir)
- Ultra uzun etkili insülin analogu (bazal insülin)
  - Degludec ◦ U300 glargin (Toujeo)



**İnsülin başlanma prensipleri;**

Tip 1 diyabette 0,5-1,0 IU/kg/gün

Tip 2 diyabette 0,3-1,2 IU/kg/gün

Bazal-bolus insülin rejimlerinde günlük gereksinimin yaklaşık yarısı (%40-60) bazal, geri kalan yarısı (%40-60) ise bolus olarak hesaplanır.

Mixt (Karışım) insülin kullananlarda dozun 2/3'ü sabah, 1/3'ü akşam

Daha önce insülin kullanmamış hastalarda bazal insülin desteği için 0,1-0,2 IU/kg/gün insülin başlanabilir

**Tedavi hedefleri ve takip;** Tedavi hedefleri bireyselleştirilmelidir. Ancak standart bir hasta için hedefler şu şekildedir. Açlık plazma

glukoza 70-130 mg/dL, tokluk plazma glukoza <160-180 mg/dL, yatmadan önceki plazma glukoza 110-115 mg/dL, HbA1c <%7.

Hastanın glisemik durumu regüle olana kadar sık aralıklarla takip edilmelidir. Glisemik regülasyon sağlandıktan sonra hastanın glisemik durumuna, kullandığı ilaçlara, komorbiditelerine ve diyabetik komplikasyonların varlığına göre değişmekle birlikte genellikle 3-6 ayda bir hekim muayenesi önerilir. Üç-altı ayda 1 Hba1c ölçülmeli, yılda en az bir kez kolesterol bakılmalı, ideal olarak yılda 1 kez göz muayenesi olmalı ve spot idrarda mikroalbuminüri bakılmalıdır.

Tablolar Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği "DİABETES MELLİTUS VE KOMPLİKASYONLARININ TANI, TEDAVİ VE İZLEM KILAVUZU 2022" Kılavuzu'ndan alıntılanmıştır.



# DİABETES MELLİTUS'UN AKUT KOMPLİKASYONLARI

Doç. Dr. İlkay Çakır

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Diyabetik aciller, takip ve tedavideki tüm gelişmelere rağmen mortalite nedeni olabilmektedir. Diyabetin acil durumları dört ana başlık altında incelenebilir.

- Diyabetik ketoasidoz (DKA)
- Hiperozmolar hiperglisemik durum (HHD)
- Laktik asidoz (LA)
- Hipoglisemi

## Diyabetik Ketasidoz ve Hiperosmolar Hiperglisemik Durum

DKA ve HHD birçok yönden benzerlikler içermekle birlikte farklı metabolik diyabet acilleridir. Hiperglisemi, her iki durum için ortak olmasına rağmen HHD'de daha ağırdır.

DKA insidansının, 1000 diyabet hastası başına 4 ila 8 epizod arasında değiştiği tahmin edilmektedir. DKA insidansı, küçük çocuklar ve düşük sosyoekonomik statüye sahip kişiler arasında çok daha yüksektir. HHD insidansını ölçmek zordur çünkü popülasyona dayalı çalışmalar yoktur, ancak diyabetik başvuruların yaklaşık %1'ini oluşturduğu tahmin edilmektedir. HHD'deki mortalite çok daha yüksektir, DKA'da %1-5, HHD'de %10-20 arasında değişmektedir.

Hipoglisemi, hiperglisemi tedavisinin sık görülen bir komplikasyonudur. Hastanede yatan bireyler arasında, glisemik kontrolün yoğunluğuna bağlı olarak yoğun bakım ünitesi (YBÜ) çalışmalarında %5-28 ve deri altı insülin tedavisi alanlarda %1-33 sıklıkta bildirilmektedir.

SGLT2 inhibitörleri ile tedavi edilen tip 2 diabetes mellitus (T2DM) hastalarında ve tip 1 diabetes mellitusda (T1DM) öglisemik ketoasidoz giderek artan oranlarda bildirilmektedir.

## Patofizyoloji

DKA ve HHS'nin her ikisi de insülin direncinden ve/veya pankreastan insülin sekresyonunun eksikliğinden kaynaklanan hiperglisemi ile karakterizedir. DKA'da hem insülin yetersizliği ve hem de vücudun karbonhidratları metabolize etmesini önleyen insülin karşıtı düzenleyici hormonlarda artış vardır. İnsülin normalde, enerji, glikojen depolanması ve lipogenez için kullanılmak üzere glikozu kan dolaşımından; vücut dokularına transfer eder. İnsülin ayrıca hepatik glukoneogenezi inhibe ederek vücut tarafından daha fazla glikoz üretimini önler. İnsülin olmadığında, hepatik glukoneogenez devam eder, ancak glikoz

hücrelere taşınamaz ve bunun yerine kan dolaşımında birikir. Bu yüksek glikoz ozmotik diürece ve dehidratasyona yol açar.

DKA'da metabolizma normal karbonhidrat metabolizmasından açlık yağ metabolizması durumuna geçer. İnsülin karşıtı hormonlar -glukagon, katekolaminler, kortizol ve büyüme hormonu- artar. Bu stres hormonları lipolizi uyararak keton cisimciklerine, asetona, asetoasetata ve  $\beta$ -3-hidroksibutirata serbest yağ asidi oksidasyonuna yol açar ve bunların sonucusu, oluşan metabolik asidoza birincil katkı sağlar. Vücut başlangıçta hafif ketonemiyi tamponlayabilir ve bu normal kan pH'ına sahip hafif bir anyon boşluğuna neden olur. Ketonemi vücudun tampon kapasitesini aştığında, idrara dökülmeye başlar ve pH ve bikarbonat seviyelerinde bir düşüş ile anyon açığı asidozuna neden olur. Solunum kompanzasyonu, Kussmaul solunumu adı verilen hızlı derin solunumla gerçekleşir. Ketonemi ayrıca mide bulantısı ve kusmaya yol açarak sıklıkla dehidratasyonu kötüleştirir. DKA seyri genellikle hızlı ilerler, genellikle saatler günler arasında meydana gelir.

DKA, T1DM'de daha sık görülür; ancak insüline bağımlı olmayan (tip 2) diabetes mellitusta da ortaya çıkabilir. T2DM hastalarında HHS daha sık görülür. HHS'de, ketozis ve asidemi oluşturmak için gerekli olan lipolizin başlamasını önlemeye yetecek insülin üretimi vardır. Bununla birlikte, DKA ile karşılaştırıldığında çok daha ağır ozmotik diürez, dehidratasyon ve anlamlı yüksek derecede hiperglisemi vardır. HHS, günler veya haftalar içinde gelişen bir süreçte ortaya çıkar.

Her iki durumda da sıvı açıkları önemlidir. DKA'daki sıvı kayıpları ortalama yaklaşık 100 mL/kg, vücut ağırlığının %10-15'i veya 5-7 L arasında net bir kayıp vardır. HHS'de sıvı kayıpları, 100 ve 200 mL/kg, vücut ağırlığının ortalama %20-25'i arasında veya yaklaşık olarak 8-12 L arasında net bir kayıp söz konusudur. İdrarda sodyum, klorür ve potasyum gibi önemli elektrolitlerin toplam kayıpları vardır. İlk laboratuvar ölçümleri, hacim daralmasına ikincil olarak hatalı şekilde yüksek görünebilir.

## Tanı

Hiperglisemili her hastada DKA veya HHS tanısından şüphelenilmelidir. DKA hastaları genellikle poliüri, polidipsi ve kilo kaybı geliştirdikten sonra saatler, günler içinde başvurur. Olguların %40-75'inde bulantı, kusma ve karın ağrısı saptanır. Fizik muayenede dehidratasyon belirtileri, zihinsel durumdaki

Hazırlayıcı faktörler		
DKA	HHS	ÖDKA
<b>Sık faktörler</b>		
İnsülin dozunun azaltılması veya tekrar tekrar ihmal edilmesi. Enfeksiyon: En yaygın olanı solunum yolu ve İYE'dir.	%30-60 olgularda enfeksiyonlar özellikle İYE ve pnömoni	SGLT2'yi kullanan hastalarda iyi glisemik kontrol bağlamında insülin dozunda azalma
İnsüline uyumsuzluk, zayıf kontrol, önceki epizod	İnsülin veya oral anti-diyabetik ilaçlara uyumsuzluk	Karbonhidrat alımında azalma
İnatçı kusma, dehidrasyon ile gastroenterit. Aşırı alkol alımı, kokain veya madde bağımlılığı	Diyabetli huzurevi sakinlerinde alkol kötüye kullanımı, kısıtlı su alımı	Alkol, kokain veya madde bağımlılığı SGLT2'nin ameliyattan önce kesilmemesi
Orta yaşlı T1D veya T2D'de akut MI	Akut MI, CVA	Orta yaşlı T1D veya T2D'de akut MI
Yeme bozuklukları, psikiyatrik bozukluklar, ebeveyn istismarı, peripubertal ve ergen kızlar	Depresyon	Yeme bozuklukları, psikiyatrik bozukluklar
<b>Daha az sık faktörler</b>		
Pankreatit, yaşlı T1D veya T2D'de CVA, gebelik	Ozmotik yükün arttığı kardiyak veya ortopedik prosedürler, gebelik	Kronik alkolizm, hamilelik
Endokrin hastalıkları: Akromegali, hipertiroidizm, Cushing sendromu	Postoperatif insülin başlangıcında gecikme, TPN	Glikojen depo hastalığı
İlaçlar: Kortikosteroidler, tiyazidler, pentamidin, sempatomimetikler, ikinci nesil antipsikotikler, kokain, bağışıklık kontrol noktası inhibitörleri	İlaçlar: Kortikosteroidler, tiyazidler, beta blokerleri, didanozin, fenitoin, gatifloksasin, simetidin, atipik antipsikotikler-klozapin, olanzapin	İlaçlar: Kortikosteroidler, tiyazidler, pentamidin, sempatomimetikler, ikinci nesil antipsikotikler, kokain, bağışıklık kontrol noktası inhibitörleri

değişiklikler, hipotermi ve hastanın nefesinde aseton kokusu görülür. Şiddetli metabolik asidozu olan hastalarda derin bir solunum paterni (Kussmaul solunumu) gözlemlenir. DKA hiperglisemi, hiperketonemi ve metabolik asidoz üçlüsü içerir. Durum, metabolik asidozun derecesine bağlı olarak hafif, orta veya şiddetli olarak sınıflandırılabilir. Anahtar tanı kriteri, keton cisimciklerinin serum konsantrasyonundaki yükselmedir. DKA'lı hastaların çoğunda plazma glukoz seviyeleri >250 mg/dL olmasına rağmen, bazı hastalar, azaltılmış gıda alımı bağlamında insülin dozunu durdurduktan veya azalttıktan sonra plazma glukoz seviyelerinde ("öglisemik DKA" olarak adlandırılır) sadece hafif yükselmeler de sergileyebilmektedir. Öglisemik DKA, gebelik sırasında, alkol kötüye kullanımı veya karaciğer yetmezliği nedeniyle bozulmuş glukoneogenez hastalarında ve SGLT2 inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda da gözlenir.

Artan keton cisimciklerinin ölçümü için nitroprussid reaksiyonu veya βhidroksibütiratın doğrudan ölçümü kullanılır. Nitroprussid reaksiyonu, plazma veya idrardaki asetoasetat ve aseton seviyelerinin yarı kantitatif bir tahminini sağlar, ancak DKA hastaları arasında baskın keton cisimciği olan βhidroksibütirat varlığını tespit etmez. İdrar keton cisimciklerinin değerlendirilmesinden daha pahalı olmasına rağmen, βhidroksibütiratın doğrudan ölçümü ketoasidozu (≥3 mmol/L) teşhis etmek ve hastanın tedaviye cevabını takip etmek için tercih edilen seçenektir.

HHS için tanı kriterleri plazma glikoz seviyesi >600 mg/dL, serum ozmolalitesi >320 mmol/kg ile birlikte kayda değer metabolik asidoz ve ketoneminin olmamasıdır. Toplam serum

ozmolalitesini tahmin etmek için kullanılan orijinal formülün aksine [2 (Na) + (Glikoz) /18+ (BUN) /2,8, burada (Glikoz) ve (BUN) mg/dL cinsinden ölçülür]; bazı kılavuzlar, tüm vücut bölmelerine eşit olarak dağıldığından ve birikimi olduğundan, üre dikkate alınmadan etkili serum ozmolalitesinin [2 (ölçülen Na + mEq/L) + (glukoz)] kullanılmasını önermektedir. Ensefalopati semptomları genellikle serum sodyum seviyeleri 160 mmol/L'yi aştığında ve hesaplanan etkili ozmolalite >320 mmol / kg olduğunda mevcuttur. HHS ile başvuran hastaların ~%20-30'unun, tek başına veya artmış serum laktat seviyeleri ile kombinasyon halinde, eşlik eden ketoasidozun bir sonucu olarak artmış anyon açığı metabolik asidoz olduğu tahmin edilmektedir.

### Tedavi

DKA ve HHS'nin tedavisi, hipovolemi, hiperglisemi, ketoasit üretimi ve elektrolit anormalliklerinin düzeltilmesini ve altta yatan tetikleyici hastalığın tedavi edilmesini içerir. DKA ve HHS'nin acil serviste ilk tedavisi için sıvı, elektrolit ve insülin rejimleri birçok özelliği ortaktır.

### Sıvı tedavisi

Replasman için tercih edilen sıvı %0,9 serum fizyolojiktir (SF). Diğer salin konsantrasyonları başlangıçta kullanışlı değildir. Şokta olan hastalarda sıvılar olabildiğince çabuk infüze edilmelidir. Açık şok veya kalp yetmezliği belirtileri olmayan yetişkin hastalarda, ilk 2 saatte 15-20 mL/kg/saat hedefle ilk 30 ila 60 dakika içinde 1 L SF uygulanabilir. Sonraki 2-6 saat

**Diyabetik ketoasidozda ve hiperozmolar hiperglisemik durumda tanı kriterleri ve sıvı-elektrolit değişiklikleri**

Parametre	DKA			HHD
	Hafif	Orta	Ciddi	
Plazma glukoz (mg/dL)	>250	>250	>250	>600
Arteriyel pH	7,25-7,30	7,00-7,24	<7.0	> 7,30
Serum bikarbonat (mEq/L)	15-18	10-15	<15	>15
İdrar ketonu	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Az
Serum ketonu	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Az
Serum ozmolalitesi (mOsm/kg)	Değişken	Değişken	Değişken	>320
Anyon açığı (mmol/L)	>10	>12	>12	Değişken
Mental durum	Uyanık	Uyanık/uykulu	Stupor/koma	Stupor/koma
Defisit değerleri				
Toplam su (L)	6			9
Su (mL/kg)	100			100-200
Na+ (mEq/kg)	7-10			5-13
Cl (mEq/kg)	3-5			5-15
K+ (mEq/kg)	3-5			4-6
PO4 (mmol/kg)	5-7			3-7
Mg++ (mEq/kg)	1-2			1-2
Ca++ (mEq/kg)	1-2			1-2

DKA: Diyabetik ketoasidoz, HHD: Hiperozmolar hiperglisemik durum, Anyon açığı =  $Na (Cl + HCO_3)$ , Efektif serum ozmolalitesi =  $[2 \times Na (mEq/L) + Glukoz (mg/dL) / 18]$

içinde başka bir 2 L sıvı verilebilir ve sonraki 6-12 saat içinde ek 2 L verilebilir. Sonraki sıvı uygulama hızı, 250 ila 500 mL/saat arasındadır, daha hızlı oranların yararlı olduğu gösterilmemiştir. Bu şekilde, ilk 12 saatte sıvı kayıplarının yaklaşık %50'si yerine konmuş olur. Benzer şekilde, HHS'de daha büyük sıvı açıkları nedeniyle amaç, ilk 8 ila 12 saatte sıvı açığının yarısını düzeltmektir. Kalan sıvı ihtiyacı, kabulü takip eden 12 ila 36 saat içinde ele alınır.

Hem DKA hem de HHS'de plazma glukoz seviyesi 250 ile 300 mg/dL arasına düştüğünde, dekstroz içeren sıvılar başlatılmalıdır. Serum glikozunun bu aralığın altında daha fazla düşürülmesi gereksizdir. Plazma glikoz seviyesi, plazma keton seviyesinden daha hızlı düşme ve bunun sonucunda anyon boşluğunun kapanma eğilimindedir. 150 ila 250 mL/saat'lik başlangıç ile yarı oranında SF ve %5 dekstroz makul bir tercihtir. Serum glikozu düşmeye devam ederse, konsantrasyonun %10 dekstroza yükseltilmesi önerilir.

### İnsülin tedavisi

Sıvı tedavisi her zaman insülin tedavisinden önce gelmelidir. İnsülinin teşhis sırasında başlatılmasına gerek yoktur ve potansiyel olarak ölümcül komplikasyonları önlemek için elektrolit sonuçları elde edilene kadar asla başlatılmamalıdır. DKA, insülin olmadan normale döndürülemez. İnsülin tedavisi ayrıca DKA'nın temel fizyolojik düzensizliklerini de çözer. İnsülin, periferik kullanımı artırmaktan ziyade esas olarak

glukoneogenezi inhibe ederek serum glikozunu düşürür. İnsülin lipoliz, ketogenez ve glukagon sekresyonunu inhibe ederek ketoasit üretimini azaltır. İnsülin, glikozun hücresele enerji üretimi için substrat olarak kullanılmasını sağlar. Serum glikozu düşer, anyon açığı azalır ve serum pH'sinde bir iyileşmeye neden olur. HHS'de insülin, öncelikle serum glikozunu ve ardından serum ozmolaritesini düşürmeye hizmet eder.

Regüler insülinin sürekli intravenöz (IV) infüzyonu, tercih edilen tedavi yöntemidir. Geleneksel insülin rejimleri 0,1 ü/kg IV bolusu ve ardından 0,1 U/kg/saat IV sürekli infüzyonu önermektedir. Bununla birlikte, sürekli infüzyondan önce bu bolus dozlarının, tek başına sürekli bir infüzyonun başlamasından önemli ölçüde farklı olmadığı ileri sürülmektedir. Bu nedenle, ilk insülin infüzyonu, bir IV bolus (0,1 U/kg) ve ardından sürekli bir saatlik infüzyon (0,1 U/kg/saat) veya tek başına sürekli bir infüzyon (0,14 U/kg/saat) ile başlatılabilir.

Tedavinin ilk 2 saatinde, IV uygulaması diğer yollarla karşılaştırıldığında serum ketonlarda ve glikozda daha önemli bir düşüşe neden olur. İnsülin uygulamasının avantajları arasında titrasyon kolaylığı, kısa yarı ömür ve hekim konforu bulunur. İnfüzyon durdurulduğunda insülin etkisi sona erer.

Serum glikozu beklenen şekilde düşmediğinde (ilk saatte 50-75 mg/dL glikoz düşüşü) ikincil insülin direnci düşünülür. Bu durumlarda, insülin infüzyonu, serum glikozunda sabit bir düşüş meydana gelene kadar (0,2 U/kg/saat ile başlayarak) her saat iki katına çıkarılabilir. Sıvılar, dekstroz içeren sıvılarla

değiştirildiğinde, anyon açığı düzeleneye dek serum glikozunu 150 ile 200 mg/dL arasında tutmak amacıyla insülin infüzyonu yarı yarıya (0,02-0,05 ü/kg/saat) azaltılabilir. Alternatif olarak, bu noktada, insülin infüzyonu kesilebilir ve hızlı etkili insülinin subkütan uygulaması başlatılabilir (0,1 ü/kg) ve her 2 saatte bir tekrarlanabilir. Deri altı insülin, ketozis düzeldikten ve hastanın genel durumu düzeldikten sonra acil serviste de başlatılabilir. Bu geçiş sırasında uzun etkili insülin analogları da kullanılabilir. İnsülin infüzyonunun kesilmesi sırasında dikkatli olunmalıdır. İnsülinin kısa yarı ömrü nedeniyle, insülinin aniden kesilmesi ketogenezi yeniden başlatır, hastaları hiperglisemi ve metabolik asidoza geri döndürür ve DKA tekrar eder. İnfüzyonun kesilmesi için hastalarda serum glikozu DKA'da 200 ila 250 mg/dL'nin altında ve HHS'de 250 ila 300 mg/dL arasında olmalıdır. Ayrıca, DKA hastalarının normal anyon gap, 7,30'dan büyük venöz pH'si ve 18 mEq/L'den büyük veya ona eşit bir serum bikarbonatı olmalıdır. Başlanan deri altı insülinin etkisi başlamadan (2-4 saat) insülin infüzyonu durdurulmamalıdır. Daha önce insülin kullananlarda daha önce kullanılan doza dönülür ve titrasyon yapılır. Yeni tanılarda total 0,6 ü/kg/gün dozunda bazal prandiyal rejimler başlanır.

#### Potasyum

Potasyum, DKA ve HHS yönetiminin tartışılmasında önemli olan ana elektrolittir. Ortalama potasyum açığı DKA'da 3-5 mEq/kg ve HHS'de 4-6 mEq/kg'dir, ancak 10 mEq/kg kadar yüksek olabilir. Hasta idrar çıkarmaya başladığında infüzyona K<sup>+</sup> eklenmelidir. Genellikle önce 20-30 mEq/L K<sup>+</sup> verilir. Replasman için genellikle bir ampulde 10 mEq K<sup>+</sup> içeren %7,5 KCl tercih edilir. Serum K<sup>+</sup> düzeyi 2-4 saatte bir ölçülmeli, gerekli olgularda EKG monitorizasyonu ile intrasellüler K<sup>+</sup> izlenmelidir. Serum K<sup>+</sup> düzeyi normal ise 20-30 mEq/L, düşük ise 40 mEq/LKCl replasmanı sağlanmalı, K<sup>+</sup> düzeyi yüksek ise replasmana ara verilmelidir. K<sup>+</sup> desteği, hastanın durumu stabil hale gelinceye ve oral alımı başlayıncaya dek sürdürülmelidir. İnsülin verildikçe, hücre içine geçiş nedeni ile K<sup>+</sup> düzeyinin düşeceği dikkate alınmalıdır.

#### Bikarbonat

DKA tedavisinde HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> verilmesi genellikle önerilmemektedir. Genel olarak pH >7,00 ise, insülin tedavisine başlanması ile birlikte lipoliz baskılanacağı için HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> desteğine gerek kalmadan DKA düzelir. Serum pH <6,9 ise 100 mEq Na HCO<sub>3</sub> 400 mL mai içinde verilir.

#### Fosfat

Fosfat replasmanının faydası gösterilmemiştir. Rutin önerilmez. Plazma glukoz seviyesi <200 mg/dL, serum bikarbonat seviyesi ≥18 mmol/L, anyon gap normal ve pH ≥7,3 olunca DKA düzeldiği kabul edilir. HHD'da serum ozmolalitesi normalleşmelidir.

#### Laktik asidoz

LA, kanda laktat konsantrasyonunun arttığı durumlarda görülen anyon açıklı bir asidoz durumudur. Genellikle bozulmuş doku oksijenizasyonunun olduğu, laktik asit üretiminin klerensi geçtiği durumlarda ortaya çıkar.

Tip A LA: Hipovolemi, kardiyak yetmezlik, sepsis veya kardiyopulmoner arrest gibi ciddi doku hipoperfüzyonu hallerinde meydana gelir. Klinikte sistemik kan basıncında düşüş, oligüri, mental durumda bozulma, soğuk, nemli ekstremiteler (erken septik şokta kızamık, hiperemik deri olur) görülür.

Doku perfüzyonunun hızlı bir şekilde düzeltilmemesi durumunda prognoz kötüdür.

Tip B LA: Sistemik hipoperfüzyon belirtileri yoktur. Patofizyolojik olarak bölgesel iskemi ve hücre metabolizmasının toksin-bağlı bozulması suçlanmaktadır.

Diabetes mellituslu hastalarda şu mekanizmalar ile LA görülebilir:

- Metformin kullanan hastalarda yüksek doz alımı,
- Metformin böbrek yolu ile atıldığından böbrek fonksiyonları bozuk hastalarda metformin kullanımı halinde birikme,
- Metformin ile ilişkisiz olarak DKA'sı olan bazı hastalarda hipovolemiye veya d-laktik asidik asit birikimine bağlı olarak.

Akut gelişen ağır LA'da prognoz, altta yatan hastalığa bağlı olarak genellikle kötüdür. LA olguları YBÜ'lerinde tedavi edilmelidir. Tedavinin temelini altta yatan kolaylaştırıcı faktörün ortadan kaldırılması oluşturur. Öncelikle hemodinamik stabilizasyon sağlanmalıdır ve maske ile oksijen tedavisi yapılmalıdır. Alkali tedavisinin yararları konusundaki tartışma ve belirsizliklere rağmen, ağır LA olan olgularda kan pH'sini yükseltmek için masif dozlarda i.v. NaHCO<sub>3</sub> kullanmak gerekebilir. Tedavide hedef 48 saatte laktat düzeyini ≤3 mmol/L'ye indirmektir. Bu hastalarda ortaya çıkabilecek su ve Na<sup>+</sup> yüklenmesini tedavi etmek için hemodiyaliz önerilmektedir. Hemodiyaliz ayrıca, metformine bağlı LA'da ilacın uzaklaştırılmasını sağlar. Piruvat dehidrogenazı uyaran dikloroasetat (Carbicarb) gibi alternatif ajanların tedavide kullanımları tartışmalıdır. En mantıklı yaklaşım LA'ya yatkın tip 2 diyabetli hastalarda riskli ilaç kullanımından kaçınmaktır.

#### Hipoglisemi

Genel olarak, non-diyabetiklerdeki hipoglisemi tanısı için "Whipple triadı" (glisemi 50 mg/dL bulunması, düşük glisemi ile uyumlu semptomlar ve bu semptomların, glisemi düşüklüğünü ortadan kaldıran bir tedavi ile geçmesi) bulunması yeterlidir. Ancak pek çok diyabetli, 50 mg/dL'nin altına inmeyen kan şekeri düzeyinde de semptom hissetmekte ve tedaviye ihtiyaç duymaktadır. Bu durum, özellikle glisemi kontrolü iyi olmayan, uzun süre hiperglisemik kalmış bireylerde görülür. Amerikan Endokrin Cemiyeti (The Endocrine Society), Amerikan Diyabet Derneği (ADA) gibi kuruluşlar diyabetli hastalar



için hipoglisemi sınırının 70 mg/dL olarak kabul edilmesini önermektedirler.

Hipoglisemide nörojenik (otonomik) ve nöroglükopenik belirtiler izlenir. Nörojenik belirtiler titreme, çarpıntı, anksiyete (katekolamin aracılı, adrenerjik) ve terleme, açlık ve parestezilerdir (asetilkolin aracılı, kolinerjik). Nöroglükopenik semptomlar baş dönmesi, halsizlik, uyuşukluk, deliryum, konfüzyon ve daha düşük plazma glukoz konsantrasyonlarında nöbet ve komadır. Derin, uzun süreli hipoglisemi, diyabetli hastada beyin ölümüne neden olabilir. Atakların büyük çoğunluğu glikoz seviyesi yükseldikten sonra tersine döner. Nadir ölümcül atakların genellikle ventriküler aritminin sonucu olduğu düşünülmektedir.

Yaşlı hastalarda ve uzun süredir diyabeti olan hastalarda nöroglükopenik belirtiler daha baskın görülür. Hipoglisemiye katkıda bulunan faktörler şunlardır:

- Yetersiz hasta eğitimi
- İlaçlar (insülin, sülfonilüreler, glinidler, kinolonlar)
- Normoglisemiyi hedefleyen agresif tedavi protokolleri
- İnsülin uygulaması ve gıda dağıtımında zayıf koordinasyon
- Beslenme alımında ani değişiklikler
- İnsülin arasında parenteral veya enteral beslenmenin aniden kesilmesi -tedavi gören hastalar,
- Böbrek veya karaciğer fonksiyonunda azalma
- Şiddetli hastalık
- İnsülinde uygun azalma olmadan steroid dozlarının azaltılması
- Uygun olmayan insülin dozu
- Karşı düzenleyici hormon eksiklikleri
- Hipoglisemi farkındalığının bozulması
- Demans
- Yaş >65
- Sepsis

#### Tedavi ve Korunma

1. Bilinci açık ve yutabilen hastada 15-20 g glukoz (tercihen 3-4 glukoz tablet/jel, 4-5 kesme şeker veya 150-200 mL meyve suyu

ya da limonata) oral yolla verilir. Çikolata, gofret gibi yağ içerikli ürünler kullanılmamalıdır. Hipoglisemik atak sonrası, hastanın öğün planında 1/2 saat içinde yemek programı yoksa ek olarak 15-20 g kompleks karbohidrat alınmalıdır.

2. Çiğneme-yutma fonksiyonları bozulmuş, şuuru kapalı hasta. Parenteral tedavi uygulanmalıdır.

- Glukagon injeksiyonu: Özellikle tip 1 diyabetli hastalarda ağır hipoglisemi durumunda, hasta yakınları tarafından uygulanabilen 1 mg glukagon hayat kurtarıcı olabilir; i.v., i.m., hatta s.c. uygulanabilir (Ancak sülfonilüre kullanımına bağlı hipoglisemilerin tedavisinde, insülin sekresyonunu artıracığı için, glukagon injeksiyonu yapılması uygun değildir). Glukagon ile tedavide alınacak yanıtın geçici olduğu unutulmamalıdır. Bu sebeple hastanın klinik tablosunun ağırlığına göre, glukagon yapıldıktan sonra dekstroz infüzyonu veya oral gıda alımı planlanmalıdır.

- Hastane koşullarında ise hastaya i.v. 75-100 mL %20 (veya 150-200 mL %10) dekstroz uygulanır.

- SU grubu ilaçlara bağlı gelişen ve glukoz infüzyonu ile kontrol edilemeyen ciddi hipoglisemilerde, insülin sekresyonunu inhibe eden diazoksid veya oktreotidin dekstroz infüzyonu ile birlikte verilmesi yararlı olabilir.

#### KAYNAKLAR

1. Corwell B, Knight B, Olivieri L, Willis GC. Current diagnosis and treatment of hyperglycemic emergencies. Emerg Med Clin North Am. 2014;32:437-452.
2. Muneer M, Akbar I. Acute Metabolic Emergencies in Diabetes: DKA, HHS and EDKA. Adv Exp Med Biol. 2021;1307:85-114.
3. Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2020.
4. Hirsch IB, Emmett M. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state in adults: Epidemiology and pathogenesis. UpToDate. Last updated: Mar 29, 2020.

# GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS

Prof. Dr. Mazhar Müslüm Tuna

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

## GİRİŞ VE TANIM

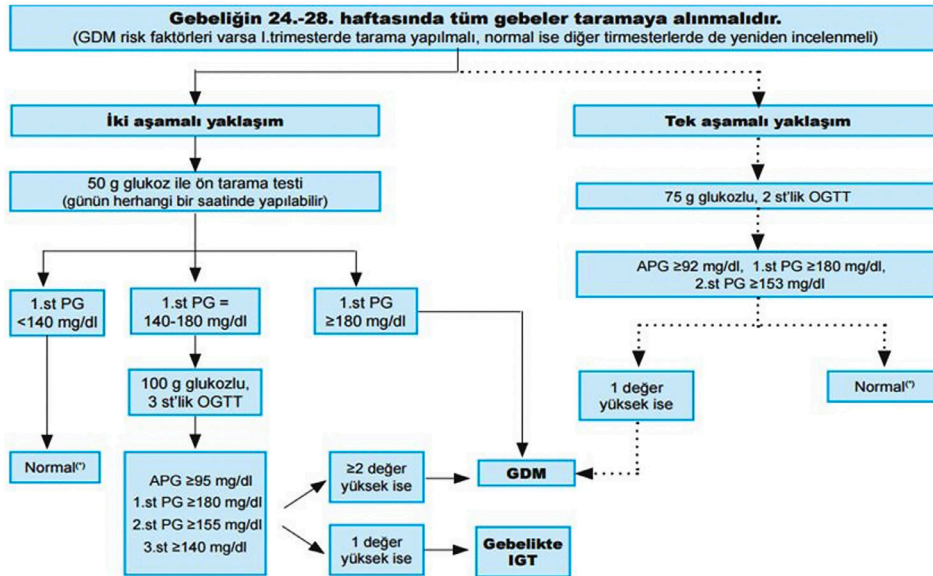
Gestasyonel diabetes mellitus (GDM), gebelikte başlayan ya da ilk kez gebelikte tespit edilen glukoz intoleransidir. Genellikle 20. haftadan sonra gelişir ve doğumla düzelir. İki açıdan önemlidir. Birincisi hem maternal hemde fetal komplikasyonları olması, ikincisinde annenin ilerleyen yıllarda tip 2 diyabete yatkın olmasıdır. Obezitenin artması, gebeliğin ileri yaşlara doğru kayması, tanı ve tarama testlerinin daha yaygın yapılması gibi nedenlerle giderek sıklığı artmaktadır. GDM ile ilişkili olarak görülebilecek sağlık riskleri, annede: Hipertansiyon, preeklampsi, sezeryan riski, sık idrar yolu enfeksiyonu, fetusta: Makrozomi, doğum travması, omuz distosisi ve perinatal mortalite, yenidoğanda: Neonatal hipoglisemi, hiperbilirubinemi, hipokalsemi, respiratuvar distress sendromu ve polisitemi. Bu riskler iyi bir glisemik kontrol ile minimuma indirilebilir. Bu yüzden GDM tanısı atlanmamalı ve uygun şekilde tedavi edilmelidir.

## EPİDEMİYOLOJİ

Diyabet sıklığının yüksek olduğu toplumlarda daha sık olmakla birlikte, genel olarak tüm gebelerin %2-4'ünde saptanır. Ülkemizde 20 yaş üzeri toplumda diyabet prevalansının %13,7 olması nedeniyle Türk toplumu, GDM açısından orta derecede riskli bir toplum sayılabilir. Ülkemizdeki sıklığının %4-10 civarında olduğu tahmin edilmektedir.

## ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Tip 2 diyabet patogenezinin benzer şekilde insülin direnci ve relatif insülin eksikliği mevcuttur. İnsülin direnci maternal hormonal değişiklikler (artmış kortizol ve prolaktin) ile birlikte plasentadan salgılanan human plasental laktojen, progesteron ve büyüme faktörlerinden, değişen beslenme ve egzersiz alışkanlıklarından ve gebelikte ortalamanın üstünde alınan kilolardan kaynaklanır. Genetik yatkınlıkta önemli rol oynamaktadır.



**Şekil 1.** TEMD iki aşamalı ve tek aşamalı gestasyonel diyabet taraması ve tanısı (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'nin Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzundan alınmıştır).

GDM: Gestasyonel diabetes mellitus, PG: Plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, APG: Açlık plazma glukozu, BGT: Bozulmuş glukoz toleransı

## TARAMA VE TANI

Tüm gebelerde ilk prenatal muayenede risk değerlendirmesi yapılmalı ve açlık plazma glukozu (APG) ölçülmelidir. Tüm gebeler 24-28. haftalar arasında oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile taranmalıdır. Tek aşamalı ya da 2 aşamalı OGTT yapılabilir (Şekil 1). Yirmi beş yaşın altında olup hiç bir risk faktörü bulunmayan gebelerin APG normal ve obstetrik bir patolojisi yoksa OGTT yapılmadan izlenebileceği bazı kaynaklarda bildirilmektedir. GDM için risk faktörleri; >35 yaş, ailede diyabet öyküsü, önceki gebeliğinde GDM öyküsü, makrozomik bebek doğurma öyküsü (>4,5 kg bebek doğumu), kortikosteroid veya antipsikotik ilaç kullanılması, polikistik over sendromu ve hipertansiyondur.

## TEDAVİ VE PROGNOZ

Tanı konduktan sonra hemen tıbbi beslenme tedavisi (diyet) ve egzersiz programı uygulanmalıdır. Hafif hiperglisemi varsa 2 hafta kadar bu programın etkisi beklenmelidir. Glisemik kontrolün sağlanamadığı olgularda veya tanı anında belirgin hiperglisemi varsa hemen insülin tedavisine başlanmalıdır. Hastanın sadece açlık kan şekeri yüksekse bazal insülin (neutral protamine hagedorn insülin veya detemir insülin), sadece toklukları yüksekse bolus insülinler (regüler insülin,

aspart insülin veya lispro insülin) her ikisi de yüksekse bazal bolus tedavi başlanır. Üç günde bir kan şekeri takibine göre doz ayarlanır. Hedef kan şekeri hipoglisemi olmaksızın açlıkta <95 mg/dL, postprandial 1. saatte <140 mg/dL, 2. saatte <120 mg/dL, gece yatmadan önce 80-100 mg/dL olarak kabul edilir. Glargin ve glulisin insülin kullanımı ve oral antidiyabetik ilaçlar yeterli güvenlik çalışmaları olmadığı için halihazırda kullanılmamaktadır. GDM genellikle asemptomatik bir durumdur. Doğumla birlikte sıklıkla düzeler, ancak daha sonraki gebeliklerde tekrarlama eğilimindedir. Tip 2 diyabet için önemli bir risk faktörüdür. Gestasyonel diyabeti olan kadınlarda doğum sonrası kan glukoz takipleri yapılmalı; değerler normale dönmüş olsa da postpartum 6-12. haftalar arasında 75 gr standart OGTT ile tarama yapılması önerilmektedir. Yirmi yılda %30-50 hastada tip 2 diyabet gelişir.

## KAYNAKLAR

1. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, Ankara: 2019.
2. İmamoğlu Ş, Ersoy C. Geçmişten Geleceğe Diyabetes Mellitus. 1. baskı. Ankara: TEMD; 2015:1-638.

# AVİTAMİNOZ

Prof. Dr. Mazhar Müslüm Tuna

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

## GİRİŞ VE TANIM

Vitaminler vücut hücrelerinin kendini yenileyebilmesi, büyüüp gelişebilmesi ve enerji üretebilmesi için gerekli olan organik bileşiklerdir. Sadece bir vitaminin eksikliğinden meydana gelen hastalığa avitaminoz denir. Birden çok vitaminin eksikliğinden oluşan hastalığa ise poliavitaminoz denir. Avitaminoz bir vitaminin organizmada hiç bulunmamasını ifade eder ki bu beklenen bir durum değildir. Çok az da olsa vitamene rastlanır. Bu nedenle, hipovitaminoz ve polihipovitaminoz sözcüklerinin kullanımı daha doğru olur. Vitaminler genel olarak memeli hücrelerinde sentezlenemezler, bu nedenle diyetle devamlı alınmaları gerekir. Enzim aktivitesinde “koenzim” olarak (biyokatalizör) görev alırlar, metabolizmayı düzenlerler, karbonhidrat, yağ ve proteinlerin enerjiye dönüşümüne yardım ederler, ancak enerji vermezler ve vücut yapılarına katılmazlar.

## EPİDEMİYOLOJİ

Sir James Lancaster, 1601 yılında gemi tayfalarının diyetlerine turunçgil meyvelerini eklemiş ve bunun gemiciler arasında oldukça yaygın olan diş etlerinin kanaması, dişlerin düşmesi ve genel durumun bozulmasıyla karakterize bir hastalığa karşı koruyucu etki gösterdiğini bildirmiştir. Takaki, 1882’de diyetlerine et, arpa, meyve eklenmiş Japon gemicilerinde Beriberi olarak bilinen hastalığın tedavi edildiğini gözlemiştir. Hopkins, 1912 yılında süt içermeyen, karbonhidrat, yağ, protein ve tuzlardan ibaret sentetik diyetle beslenen sıçanların normal olarak büyümediklerini; hayvan başına günde 2 mL süt eklemekle büyümenin normale döndüğünü göstermiştir. Bu bulgular sadece karbonhidrat, protein, yağ, mineral ve su içeren diyetlerin normal büyüme için yeterli olmadığını “ilave büyüme faktörleri” olması gerektiğini göstermiştir. Yirminci yüzyılın başında (1912) Polonyalı bir biyokimyacı olan Casimir Funk, pirinç kabuklarından antiberiberik özellikte bir madde izole eder ve ona vitamin (vital amines “yaşam için gerekli bir amin”) der.

## SINIFLANDIRMA

Vitaminler yağda çözünen ve suda çözünenler olarak 2 grupta incelenir. Yağda eriyen vitaminler apolar hidrofobik moleküllerdir. Vitamin A, D, E ve K bu gruptadır. Yağda çözünen

vitaminlerin insan vücudundaki sentezleri yeterli değildir. Diyetle alınmaları gereklidir. Yağ emilimi normal olduğunda emilebilirler. Emildikten sonra kandaki taşınımaları diğer apolar lipidler gibi lipoproteinler veya özel bağlayıcı proteinler ile olur. Vitamin D diğerlerinden farklı olarak insan vücudunda sentezlenebilir. Suda çözünen vitaminler kimyasal olarak heterojen bir grupturlar. B grubu vitaminler ve vitamin C bu gruptadır. Depolanmadıkları için günlük alınmaları gereklidir. Fazlası idrar ile atıldığı için toksik miktarda birikimleri pek görülmez [diğerlerinden farklı olarak kobalamin (vitamin B12) vücutta depolanır].

## ETİYOLOGENEZ

Vitamin eksikliklerinin en sık nedenleri;

1. Günlük yetersiz alımın:

- Açlık, yoksulluk, alkolizm, uzun süreli sıkı diyet

2. Yetersiz emilim:

- Safra kanalı tıkanması sonucu yağda çözünür (A,D,E,K) vitaminler emilemez
- Pernisiyöz anemi (intrinsik faktör eksikliği)
- Gluten hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalığı
- Uzun süre antiasit kullanımı

3. Yetersiz kullanım:

- Bazı vitaminlerin transportu için gerekli olan protein eksikliği
- İnaktif olan vitamin ön maddesinden aktif şeklin sentezindeki bozukluk

4. İhtiyacın artması:

- Büyüme, hamilelik, laktasyon

## KLİNİK

Vitamin eksikliklerinde görülecek belirti ve bulgular eksikliğin gelişim hızına ve şiddetine göre değişmektedir.

**A Vitamini (Retinol):** Gözün karanlıkta görmesini sağlar. Cildin, saçların, tırnakların, diş ve diş etlerinin ve kemiklerin sağlıklı kalması için gereklidir. Ayrıca bağışıklık sistemi ve üreme sisteminde etkilidir. Bitkisel kaynakları; kayısı, kuşkonmaz, maydanoz, ıspanak, havuç, kereviz, marul, portakal, erik, domates, patates, şeftali. Hayvansal kaynakları; karaciğer, balık yağı, süt, tereyağı, yumurta sarısı ve peynir. Eksikliğine karanlıkta görme bozulur.

**D Vitamini (Kalsiferol):** İnce bağırsaklardan kalsiyumun emilmesine yardımcı olur, kalsiyumun kemiklerde ve dişlerde tutulmasını sağlar. D vitamini diğer vitaminlerden farklı olarak insan vücudunda sentezlenebilmektedir. Güneş ışınlarının dünya yüzeyine ulaştığı açı (zenith açısı, 290-310 nm dalga boyu) D vitamini sentezinde etkilidir. Uygun ışın açısı için en elverişli saat 10.00-15.00 arasındadır. Ülkemizde Mayıs-Kasım ayları arasında gerçekleşir. Deriye güneş ışınının direkt teması gereklidir. Faktör düzeyi 15 ve üzerindeki güneş koruyucu kullanımı, cam ve tül sentezi engeller. Ten rengi, yaş, güneş koruyucu kullanımı, hava kirliliği, mevsim, obezite, giyim tarzı D vitamini sentezini etkileyen önemli faktörlerdir. Kemik ve kas sağlığı için günlük alınması gereken D vitamini miktarı, çocukluk çağında 400 IU, erişkinlerde minimum 600 IU'dur. Günlük D vitamini ihtiyacının %80'i deride güneş ışınlarının etkisi ile sentezlenir, %20'si gıdalardan sağlanır. Güneş ışınlarına az maruz kalınması, diyetin düşük D vitamini içermesi, malabsorbsiyon sendromları, karaciğer ve böbrek hastalıkları, gebelik ve laktasyon, 65 yaş üzeri olmak ve koyu renk deri D vitamini yetersizliği için risk oluşturmaktadır. Balık, balık yağı, süt, yumurta sarısı, tereyağı ve karaciğerde D vitamini bulunmaktadır. D vitamini seviyesi serumda 25 OH vitamin D düzeyi ölçülerek belirlenebilir.

- D vitamini yeterli → ≥30 ng/mL
- D vitamini yetersizliği → 21-29 ng/mL
- D vitamini eksikliği → <20 ng/mL

11-20 ng/mL → hafif, 5-10 ng/mL → orta, ≤5 ng/mL → ciddi.

Ağır eksikliğinde çocuklarda raşitizm, erişkinlerde osteomalazi görülebilmektedir.

**E Vitamini (Tokoferol):** En büyük besinsel antioksidandır. İlaç ve radyasyonunun zararlı etkilerinden hücreleri korur. Bağışıklık sistemini güçlendirir. Göz sağlığı için gereklidir. Hücrelerin daha uzun yaşamasını ve yenilenmesini sağlar, hücre yaşlanmasını geciktirir. Kaynaklar: Buğday, yeşil yapraklı bitkiler, yağlı tohumlar, soya fasulyesi yağı, arı sütü, ceviz, marul, tere, kereviz, maydanoz, ıspanak, lahanası, mısır yağı, mısır, yulaf, balık yağı ve istakozda bulunur.

**K Vitamini:** Pıhtılaşmada ve kemik yapımında kalsiyuma yardımcıdır. Eksikliğinde kanın pıhtılaşma süresi uzar, kanamalı hastalıklar meydana gelir. Bağırsaklardaki bakteriler tarafından üretilirler. Kaynaklar: Ispanak, kabak, marul, domates, yeşil biber, inek sütü, peynir, tereyağı, yumurta, pirinç, karaciğer, mısır, muz, şeftali, çilek, havuç, kuru baklagiller.

### Suda Eriyen Vitaminler

**Vitamin B1 (tiyamin):** Karbonhidrat metabolizmasında görevlidir. Sinir sisteminin, kalp ve kasların normal fonksiyonu için gereklidir. Eksikliğinde Beriberi hastalığı görülür. Bitkilerde ve mikroorganizmalarda sentezlenir. Bunlar doğada serbest formda en fazla hububat ve ette bulunur. Eksikliğinde iştah kaybı, güçsüzlük ve yorgunluk, sinirsel uyarılabilirlik ve parezi,

uykusuzluk, mental depresyon ve kabızlık, kalp ve mide-bağırsak ile ilgili sorunlar görülebilir. Şiddetli yetersizlik belirtileri Beriberi olarak bilinir. Alkolizm tiyamin eksikliğine yol açan en önemli faktördür.

**Vitamin B2 (riboflavin):** Çok sayıda enzimde flavin mononükleotid veya flavin adenin dinükleotid şeklinde prostetik grup olarak bulunur. Süt ve ürünleri, zenginleştirilmiş ekmek ve tahıllar, yağsız et, balık, yeşil sebzelerde bulunur. Eksikliği hallerinde seboreik dermatit, keratokonjonktivit, atrofik glossit, ağız köşesi çatlağı (cheilosis, ragad) görülebilir.

**Niasin (nikotinik asit):** NAD<sup>+</sup> ve NADP<sup>+</sup>, çok sayıda oksidoredüksiyon reaksiyonlarında dehidrojenazların koenzimi olarak görev yaparlar. Eksikliğinde derinin güneş gören yerlerinde dermatit, diyare ve demans ile karakterize pellegra tablosu oluşur. Niasin hayvansal ve bitkisel çoğu gıdada yaygın olarak bulunur. Öte yandan niasin triptofandan da sentezlenebilmektedir. Yani niasin eksikliği için diyetle hem niasin hem de triptofan eksik olmalıdır. Bu ancak tek gıda olarak mısır tüketilen topluluklarda oluşmaktadır. Eksiklik tablosu günümüzde daha çok alkol kullanımına bağlıdır. Laktasyon, gebelik ve kronik hastalıklar gereksinimi artıran durumlardır.

**Vitamin B5 (pantotenik asit):** Koenzim A'nın yapısında bulunur. Doğada yaygın olarak bulunduğu ve bağırsak florası tarafından sentez edildiğinden insanlarda eksikliği görülmez. Pantotenik asit eksikliğine bağlı olarak "burning foot" sendromu, postural hipotansiyon, taşikardi, epigastrik distres, anoreksiya, DTR'de artma izlenir.

**Vitamin B6 (piridoksin):** Pirodoksın, piridoksal ve piridoksamin gibi üç piridin türevi ve bunların fosfatlarından oluşur. Bu üç bileşik de biyolojik olarak aktif koenzim olan piridoksal fosfatın öncülü olarak kullanılır. Piridoksal fosfat, özellikle aminoasitlerle ilgili transaminasyon, dekarboksilasyon ve rasemizasyon reaksiyonları katalizleyen çok sayıda enzimin koenzimi olarak görev yapar. Aynı zamanda glikojen yıkımında gerekli olan glikojen fosforilaz enziminin stabilizasyonu içinde gereklidir. Piridoksin eksikliğinde glukoz toleransında bozulmaktadır. Vitamin B6'nın tek başına eksikliğinin görülmesi oldukça nadirdir. Eksikliğinde; sinirlilik, uykusuzluk, deri döküntüsü, anemi, kas güçsüzlüğü, dermatit, kol ve bacak krampları, saç ve kıl dökülmesi görülür. Alkoliklerde, anti-tüberküloz ilaç olan izoniazid kullanımında eksiklik görülebilir.

**Folik asit:** DNA ve RNA sentezi için gereklidir (vücudun tüm hücrelerinin büyümesi ve çoğalması için gereklidir). Özellikle de nöral tüpün hayatın erken evrelerinde gelişiminde önemlidir. Aktif formu tetrahidrofolattır. Yeşil yapraklı sebzeler, baklagiller, karaciğer ve bazı meyveler folattan zengindir. Pişirmekle besinlerdeki folik asidin yarısı kaybolur. Eksikliğinde pürin biyosentezi ve dolayısıyla nükleik asit biyosentezi bozulur. Megaloblastik anemi, lökopeni ve trombositopeni görülebilir.

**Vitamin B12:** Eritrositlerin yapımı ve rejenerasyonunda, sinir sisteminde ve protein metabolizmasında rol alır. Vitamin B12



yalnızca mikroorganizmalar tarafından sentezlenir, bitkilerde bulunmaz. Hayvanlar bu vitaminleri kendi doğal bakteri floralarından veya diğer hayvansal gıdalardan alırlar. Diğer suda çözünen vitaminlerden farklı olarak önemli miktarda vücutta depo edilir. Karaciğer, kalp ve böbrek dokularında B12 vitamini önemli oranda bulunmaktadır. Eksikliğinde; halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık, depresyon, sinirlilik, denge kaybı görülebilir. **5P bulgusu:** Pansitopeni, periferik nöropati, posterior kord nöropatisi, papiller atrofi, pernisiyoz anemi. Tedavide siyano ve hidroksi kobalamin türevleri kullanılır.

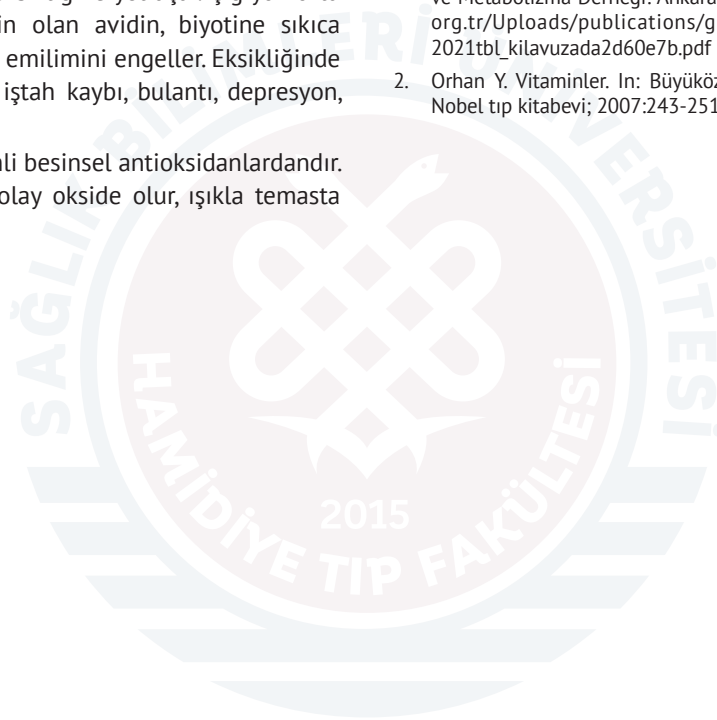
**Biotin:** Büyük kısmı bağırsak bakterileri tarafından sağlanır. Gıdalarda yaygın olarak bulunduğu için normalde eksikliği gelişmez. Bununla birlikte, diyete protein kaynağı olarak çiiğ yumurta akı eklenmesi biotin eksikliğine yol açar. Çiiğ yumurta akının içerdiği bir glikoprotein olan avidin, biyotine sıkıca bağlanır ve bağırsaktan biyotin emilimini engeller. Eksikliğinde dermatit, dil iltahabı (glossit), iştah kaybı, bulantı, depresyon, halisünasyon görülebilir.

**Vitamin C (askorbik asit):** Önemli besinsel antioksidanlardandır. Vitamin C, hava ile temasla kolay okside olur, ışıkla temasta

renge koyulaşır, ısıya dayanıksız, ekşi tatta bir vitamindir. Diş, diş eti ve kemik sağlığı için gereklidir. Enfeksiyonlara karşı koruyucudur. Yaranın iyileşmesine yardımcı olur. Damar duvarlarına direnç kazandırır, demir emiliminde yardımcıdır. Kollajen sentezinde gereklidir. Askorbik asit eksikliği Skorbüt'e yol açar. Süngerimsi dişetleri, diş kaybı, kan damarlarının kolay zedelenmesi, eklemelerde şişme, derialtı ve diğer kanamalar ve anemiyle karakterizedir. Subperiostal kanamalara bağlı kolay kırılan kemikler izlenir, kostakondral eklem şişliği olur, kardiyak hipertrofi olabilir, pseudoparalizi, ostaoporoz görülebilir.

## KAYNAKLAR

1. Tıbbi Beslenme ve Egzersiz Metabolizması Kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği: Ankara; 2020. Available from: [https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/20210104143105-2021tbl\\_kilavuzada2d60e7b.pdf](https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/20210104143105-2021tbl_kilavuzada2d60e7b.pdf)
2. Orhan Y. Vitaminler. In: Büyüköztürk K, editör. İç Hastalıkları. İstanbul: Nobel tıp kitabevi; 2007:243-251.



# HİPERPARATİROİDİ

Prof. Dr. Mazhar Müslüm Tuna

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

## GİRİŞ VE TANIM

Parathormon (PTH), paratiroid bezlerden sentezlenen 84 aminoasitten oluşan polipeptit yapıda bir hormondur. Yarılanma ömrü: 2-4 dakikadır. Plazmada 10-60 pg/mL (1-6 pmol/L) aralığında seyredir. Düşük plazma kalsiyumu paratiroid bezi şef hücrelerindeki kalsiyum algılayıcı reseptörleri uyarak PTH üretimini artırır. Yükselen PTH, kemik, böbrek ve bağırsaklar üzerindeki etkisiyle kalsiyumun normal aralıkta dengelenmesini sağlar. PTH'nin bağırsak mukozası üzerine direkt etkisi yoktur. Ancak aktif D vitamini sentezini artırdığı için dolaylı olarak bağırsaktan kalsiyum emilimini artırmaktadır. Böbrekler üzerine direkt etkiyle distal tübülde kalsiyum reabsorpsiyonunu artırıp proksimal tübülde fosfat reabsorpsiyonunu inhibe eder. Kemikte de direkt etkiyle osteoklast sayı ve aktivitesini artırarak plazma kalsiyumunu yükseltir. Herhangi bir nedenle PTH yükselmesi hiperparatiroidi olarak adlandırılır. Primer, sekonder ve tersiyer hiperparatiroidi olarak görülebilir. Primer hiperparatiroidi (PHPT), PTH'nin kalsiyumdan bağımsız olarak otonom salgılanmasıdır. Sekonder hiperparatiroidi, paratiroid bezlerinde bir anormallik olmaksızın başka bir nedene bağlı olarak PTH artışıdır. En sık nedenleri; vitamin D eksikliği, kronik böbrek yetmezliği, hipokalsemi, hipomagnezemi, malabsorpsiyon ve bazı ilaçlardır. Tersiyer hiperparatiroidi, paratiroid bezindeki şef hücrelerin kronik uyarıya bağlı adenomatöz hiperplazisi ile birlikte bezlerin otonomi kazanmasıdır. Bu nadir durum en çok kronik böbrek yetmezliğinde görülür. Tersiyer hiperparatiroidide, sekonderden farklı olarak kalsiyum yüksektir. Bundan sonraki kısımda PHPT'den söz edilecektir.

## EPİDEMİYOLOJİ

Erişkin popülasyonda %0,1 sıklığında görülür. Postmenopozal kadınlarda daha sıktır. En sık nedeni soliter paratiroid adenomudur. %10'dan az hastada birden fazla bezde adenom veya multipl hiperplazi görülebilir. Adenomlar daha sık alt bezlerden gelişir. Nadiren ektopik olabilir, mediastinal, özofagus çevresinde ve tiroid bezi içinde yerleşebilir. Adenomlar genellikle 1-3 cm boyutunda ve 0,5-5 gr ağırlığı arasındadır.

## ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Paratiroid adenomları, paratiroid hücrelerin DNA'larında gelişen mutasyon sebebiyle ortaya çıkar. Bu mutasyon, etkilenen hücrede proliferasyona yol açar ve diğer hücelere göre hayatta kalma avantajı sunar. Bu durum, tek hücreden klonu, süregelen klonal genişlemede adenomu oluşturur. Paratiroid adenomlarındaki paratiroid hücrelerinde tümör süpresör genlerde olduğu düşünülen missing mutasyonlar gözlenmiştir. Proto-onkogen aktivasyonunda paratiroid adenomuna yol açabilir (Cyclin D1 mutasyonu). Menin gen mutasyonu, RET mutasyonu, vitamin D reseptör (VDR) geni mutasyonlarında paratiroid hiperplazisi ve adenomuna yol açtığı gösterilmiştir. Radyasyon maruziyeti genetik mutasyona yol açarak paratiroid adenomu gelişme riskini artırır.

## KLİNİK

Semptomlar, hiperkalseminin şiddetine ve gelişme hızına bağlıdır. PHPT'de kalsiyum nadiren 12 mg/dL'yi geçer. Bu nedenle çoğunlukla asemptomatik olup raslantısal olarak fark edilirler. Bazı olgularda halsizlik, yorgunluk, konsantrasyon güçlüğü, kabızlık, deride kaşıntı gibi non-spesifik belirtiler görülebilir. En sık belirtilerinden biri nefrolitiazistir. Hiperkalseminin nefrojenik diabetes insipidus tablosuna yol açması nedeni ile poliüri, polidipsi görülebilir. Peptik ülser gözlenebilir. Kemik ağrıları uzamış hastalıkta ve belirgin hiperkalsemi varlığında beklenir. Hipertansiyon eşlik edebilir. Elektrokardiyografide kısa QT görülebilir. Gözde katarakt, bant keratopati görülebilir. Hiperkalsemi şiddeti kalsiyum seviyesine göre belirlenir. 12 mg/dL altı hafif, 12-14 mg/dL orta hiperkalsemiyi tanımlar. 14 mg/dL üzeri değerler şiddetli hiperkalsemi olarak tanımlanır, hayatı tehdit eder ve acil olarak düzeltilmelidir.

## LABORATUVAR

- **Hiperkalsemi:** Normal plazma Ca: 8,5-10,2 mg/dL arasında seyretmektedir. %50'si serbest, geri kalanı albümine bağlı olarak taşındığından kalsiyum düzeyini değerlendirirken düzeltilmiş kalsiyuma göre karar verilmelidir.

Düzeltilmiş kalsiyum = Ölçülen kalsiyum (mg/dL) + 0,8 x (4 - hastanın albümin değeri g/dL)

- PTH yüksek
- 25(OH)D düzeyi genellikle düşük ya da normal
- Plazma fosfor düşük veya normal alt sınırında
- Hafif hiperkloremik asidoz
- Yüksek kemik alkale fosfataz düzeyi
- Yirmi dört saatlik idrar kalsiyumu normal veya artmıştır (>100 mg/gün).

## RADYOLOJİ

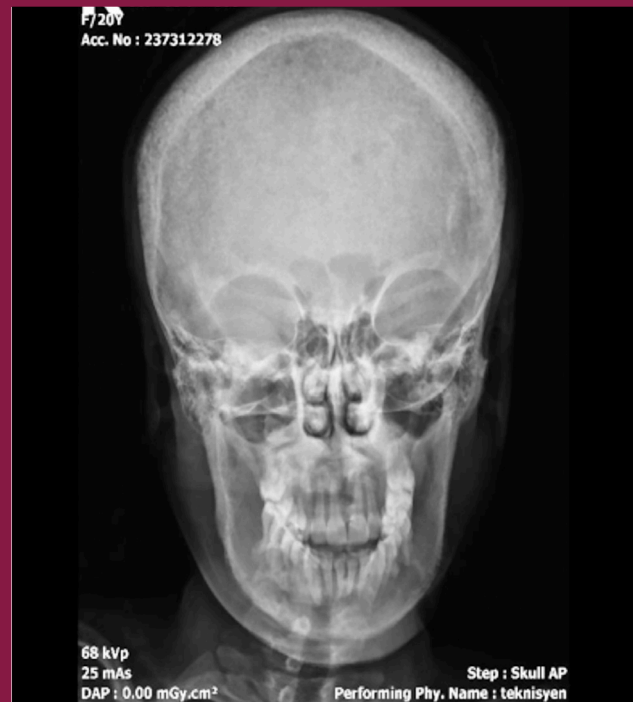
Kemik yoğunluğu ölçümlerinde 1/3 distal radius değerlerindeki düşüklük dikkat çekicidir. Erken dönemde kalça ve vertebra kemik mineral yoğunluklarında belirgin düşmeler gözlenmez. İleri evre olgularda çok sayıda kemik kistleri olabilir ve kahverengi seröz veya mukoid sıvı içerebilir. Bu kistler metakarpların, kostaların ve pelvisin aksiyel medüller bölgelerinde oluşmaya eğilimlidir ve kortekse ilerleyip kemik korteks bütünlüğünü bozabilir. Osteoklastom (Brown tümörü), stromal hücreler ve matrikste çok nukleuslu osteoklastların (dev osteoklastlar) oluşturduğu görünümdür (Şekil 1, 2). Osteitis fibroza sistika, hiperparatiroidinin klasik kemik bulgusudur. Nadir görülür (<%2). Generalize kemik deminerilazasyonu vardır. Çenenin trabeküler parçasında, uzun kemiklerde ve kostalarda görülür. Patolojik kemik kırıkları ve deformiteler görülebilir. Kafatasında buzlu cam görünümü, tuz-biber görünümü, subperiostal rezorpsiyon radyolojik olarak görüntülenebilir (Şekil 3).



Şekil 1. Femurda Brown tümörü, femur shaft kırığı, kortikal inceltme, diffüz osteopeni



Şekil 2. Femur shaftında deformite ve kister



Şekil 3. Kafatasında buzlu cam görünümü, tuz-biber görünümü, subperiostal rezorpsiyon

## TANI

Biyokimyasal olarak konur. Tanıdan emin olunduktan sonra adenom lokalizasyonu yapılmalıdır. İlk yapılacak tetkikler boyun ultrasonografi ve Tc-99m sestamibi paratiroid sintigrafisidir. Bu tetkiklerle görüntülenemiyorsa manyetik rezonans görüntüleme veya bilgisayarlı tomografi kullanılmalıdır.

## TEDAVİ VE PROGNOZ

Semptomatik hastada tedavi saptanan adenomun cerrahi olarak çıkarılmasıdır. Asemptomatik hastalar ise cerrah için gerekli kriterleri (yaş, kalsiyum, kemik dansitometre skoru, glomerüler filtrasyon hızı, 24 saatlik idrar kalsiyumu için belirlenen kriterleri) taşıyorlarsa opere edilir. Genellikle cerrahi tedavi

tam düzelme ile sonuçlanır. Ancak nüks riski vardır. Ameliyat riski yüksek, çok ileri yaş hastalarda ve cerrahi ile düzelmeyen hastalarda medikal tedavi verilir. Yine bu hastalarda osteoporoz varsa buna yönelik tedavi yapılabilir. Prognozu genellikle iyi seyirlidir.

## KAYNAKLAR

1. İmamoğlu Ş, Ersoy C. Geçmişten Geleceğe Endokrinoloji. 1. baskı. Ankara: TEMD; 2019:1-751.
2. Shlomo M. Williams Textbook of Endocrinology. 14th edition. Philadelphia: Elsevier; 2020:1-2172.
3. Osteoporoz ve Diğer Metabolik Kemik Hastalıkları Çalışma Grubu. Osteoporoz Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu, Ankara; 2020. Available from: [https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/20210104143325-2021tbl\\_kilavuz5e76bb3d16.pdf](https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/20210104143325-2021tbl_kilavuz5e76bb3d16.pdf)



# HİPOPARATİROİDİZM

Uzm. Dr. İsmail Engin, Prof. Dr. Arif Yönm

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

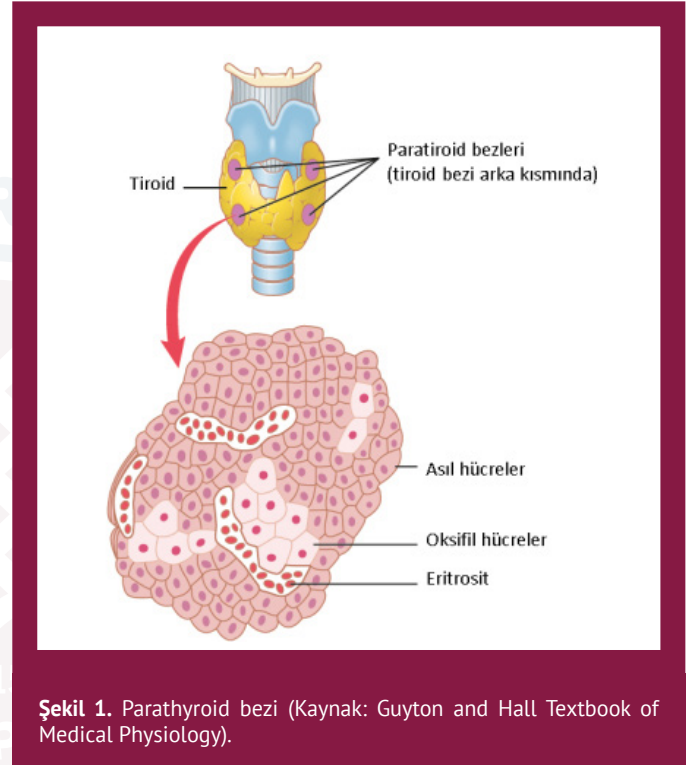
## HİPOPARATİROİDİZM

Hipoparatiroidizm, paratiroid bezinden yetersiz PTH üretimi sonucu hipokalsemi, hiperfosfatem ve hiperkalsüriyle karakterize bir hastalıktır. Nadir görülür (sıklığı 23-37/100.000). Hipoparatiroidizm doğuştan veya edinsel sebeplerle oluşabilir (Tablo 1).

Olguların %75'i cerrahi sonrası gelişir, %75'i kadınlar ve %75'i yaş >45'te görülür.

**Tablo 1. Hipoparatiroidizm sebepleri**

<b>I. İyatrojenik (boyun bölgesi cerrahileri, radyoterapi)</b>
<b>II. İnfiltratif hastalıklar</b> (hemokromatozis, sarkoidozis, talasemi, Wilson hastalığı, amilodozis, metastatik kanserler)
<b>III. Otoimmün nedenler</b> (sıklıkla diğer endokrinopatiler, kandidiazis, vs. ile birlikte: PGI-I)
<b>IV. Genetik/gelişimsel bozukluklar</b> (DiGeorge sendromu, kalsiyum algılayıcı reseptör kusurları, HDR sendromu-hipoparatiroidizm+sağırılık+renal displazi)
<b>V. Diğerleri</b> (Mg bozuklukları)



## PARATİROİD ANATOMOFİZYOLOJİSİ

Paratiroid bezleri tiroid bezinin arka kısmında yerleşik, 4 adet, küçük boyutlu (yaklaşık 5 mm çaplı) bezlerdir. Kanlanması genellikle inferior tiroid arterinden gerçekleşir. Paratiroid bezinde parathormon (PTH) sentez ve sekresyonu yapan esas hücreler (chief cells) ile bunların dejeneratif formu olan oksifil hücreler vardır (Şekil 1). Paratiroid bezi vücutta kalsiyum (Ca) ve fosfat (PO<sub>4</sub>) regülasyonunda ve kemik metabolizmasında önemli role sahip PTH üretir.

## PTH

PTH, 84 aa'li polipeptid yapılı bir hormon olup, dolaşımdaki Ca'un temel düzenleyicisidir. Paratiroid hücre zarında, ortamdaki Ca'u algılayan reseptörler (CaSR) vardır; Ca azalınca bu reseptörler uyarılıp, PTH sentez ve sekresyonu artar. PTH sentez ve sekresyonunu regülasyonunda, daha az oranda olmak üzere, Mg, fibroblast growth faktör-23 (FGF-23), vitamin D, vs. başka etkenlerin de rolü vardır.

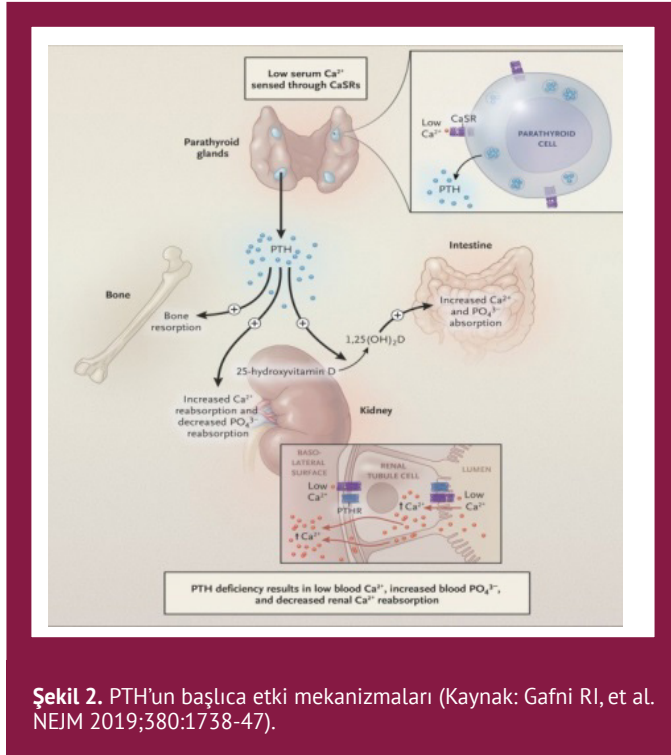
### PTH'un başlıca etkileri 3 doku üzerinedir (Şekil 2);

- 1. Kemik:** Rezorpsiyonu artırır; kemikten Ca çıkışı artar.
- 2. Böbrek:** Distal tübüllerde Ca emilimini artırır. Proksimal tübüllerde PO<sub>4</sub> atılımını çoğaltır. 1- hidroksilazı uyarır, aktif D-vitamini yapımını artırır.



**3. Barsak:** Böbrekte 1,25-(OH)<sub>2</sub>D yapımını artırır, dolaylı yoldan, barsaktan Ca emilimini artırır.

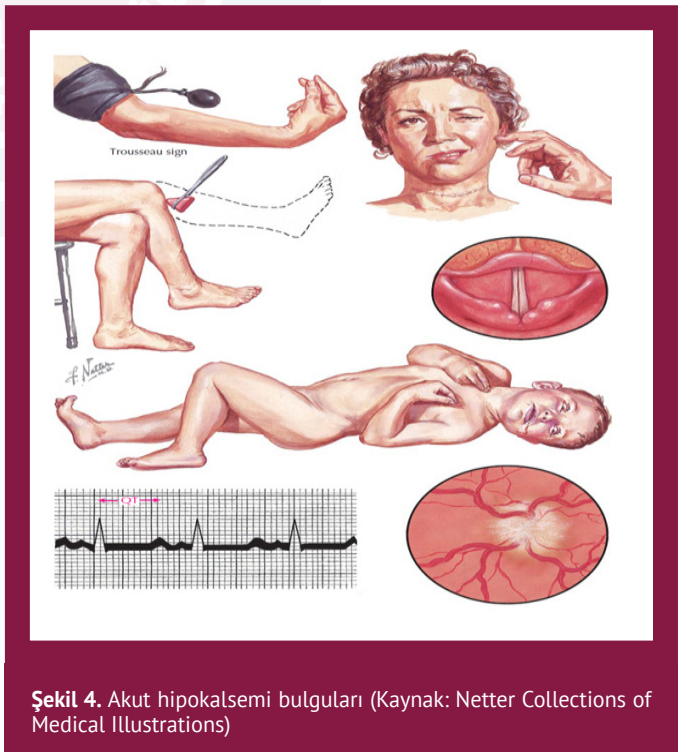
Kronik olgularda nefrokalsinozis ve böbrek bozukluğu, ektopik kalsifikasyonlar (bazal ganglionlarda, deri altında), diş bozuklukları, deride kuruluk, katarak, papil ödemi, mental bozukluklar, vs. çok sayıda belirti ve bulgu görülebilir.



**Psödohipoparatiroidizm (PSHP)** Ca düşük ve PO<sub>4</sub> yüksek iken, PTH düzeyinin yüksek olmasıdır. Bu tabloda PTH'a direnç söz konusudur ve bu durumun etkin bir tedavisi yoktur. Psödohipoparatiroidizmin, Albright herediter osteodistrofisi (AHO) (Şekil 3) denen boy kısalığı, yuvarlak yüz, metakarp kısalığı, yumuşak doku kalsifikasyonları, vs tipik özelliklerin olup olmamasına göre alt türleri vardır. PSHP tip A'da AHO (+), Ca ↓, PTH ↑'dir. PSHP Tip 1B'de AHO (-), Ca ↓, PTH ↑'dir. PSHP Tip 2: Klinik olarak heterojen bir sendromdur. AHO yoktur. Patofizyolojisi aydınlatılamamıştır. Psödo PSHP: Hastalarda sadece AHO fenotipi vardır. Hormon direnci, hipoparatiroidi belirti ve bulgusu yoktur.

## KLİNİK BELİRTİLER

Hipoparatiroidizmde klinik belirtisiz (asemptomatik) olabilir, hafif düzeyde olabilir veya yaşamı tehdit edecek düzeyde ağır olabilir. Hipoparatiroidizimli hastalarda nöromusküler uyarılabilirlik artışına bağlı olarak hafif paretezi, kas krampları, EKG'da QT uzaması gibi belirtilerden, yaşamı tehdit eden aritmiler, laringospazm ve konvülsiyonlara kadar değişen belirti ve bulgular oluşabilir (Şekil 4).



## Laboratuvar Bulguları

Hipoparatiroidizm düşünülen hastalarda serum Ca, P, Mg, albümin, üre, kreatinin, PTH ve 25-OH vitamin D düzeyi ölçülmelidir. Hipoparatiroidizmin temel laboratuvar bulgusu serum Ca düzeyinin düşük olmasıdır.

## Tanı

Her hastalıkta olduğu gibi hipoparatiroidizm tanısında da öykü, fizik muayene ve laboratuvar verilerinden yararlanır. Serum Ca düşük ve PTH yüksek ise hipoparatiroidizm tanısı konur. Ayrıca tanıda PTH, P ve 25-OH vitamin D düzeyi yararlıdır (Tablo 2).

**Tablo 2. Hipokalsemi ayırıcı tanısı**

	PTH	P	25-OH vit.D
Hipoparatiroidizm	↓	↑	N
CaSR mutasyonu	N-↓	↑	N
Psödohipoparatiroidizm	↑	↑	N
Vitamin D eksikliği	↑	↓-N	↓
Kronik böbrek yetmezliği	↑	↑	N

N: normal, ↓: düşük, ↑: yüksek  
[Kaynak: Michels TC et al. Parathyroid Disorders. Am Fam Physician 2013;88(4):249-257].

## TEDAVİ

Hipoparatiroidizm tedavisinde klinik belirtilerin şiddeti ve laboratuvar verilerine göre tedavi planlanır. Tedavide amaç semptomların kontrol altına alınması, serum Ca normalin alt sınırında olması (8-8,5 mg/dL), hiperfosfateminin önlenmesi ( $p < 6$  mg/dL), hiperkalsiürünün önlenmesi ( $< 300$  mg/gün), komplikasyonların önlenmesi ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesi olmalıdır. Tedavi akut ve kronik tedavi olarak 2 grupta değerlendirilebilir.

Akut semptomatik hipokalsemi acil tedavi gerektiren ciddi bir durumdur. Tedavide intravenöz kalsiyum preparatları kullanılır. Kalsiyum glukonat veya iyonize kalsiyum tercih edilmelidir, çünkü kalsiyum klorür lokal irritasyona neden olur. Kalsiyum

glukonatın %10'luk 10 mL'lik ampullerinde 90 mg elemental kalsiyum vardır, 10-20 mL iv olarak 10-20 dakikada verilebilir (veya 1-2 ampul %5'lik 50-100 mL dekstroza konup, 20 dakikada verilebilir). Hastanın semptomları düzelineye kadar kalsiyum infüzyonu tekrarlanabilir. Dört-altı saat boyunca 15 mg/kg dozda kalsiyum verilerek, serum kalsiyumu 2-3 mg/dL artacak şekilde infüzyon amaçlanmalıdır. Dijital kullananlarda intravenöz kalsiyum infüzyonu sorun yaratabilir. Hipokalsemik hastalarda mutlaka serum magnezyumu da değerlendirilmeli ve düşüğe düzeltilmelidir, aksi halde hipokalsemi tedavisi başarılı olamaz. Kronik hipokalsemilerde oral yolla verilen kalsiyum ve D vitamini yeterli olabilir. Günde 1-3 gram elementel kalsiyuma denk gelen kalsiyum preparatları, 3-4 doz halinde, yemeklerle birlikte verilmelidir. Kalsiyum karbonat %40 elementel kalsiyum içerir ve nispeten ucuzdur. Kalsiyum laktat (%13), kalsiyum sitrat (%21) ve kalsiyum glukonat (%9) daha az oranda elementel kalsiyum içerir ve bunlardan fazla miktarda vermek gerekebilir. Uzun süreli tedavide hiperkalsiüri, nefrokalsinozis ve nefrolitiazis gibi yan etkiler olabilir. Hipoparatiroidizimli hastalarda vitamin D veya analoglarının da verilmesi gerekir. En sık kalsitriol kullanılır; dozu 2 X 0,25-0,50 mcg/gün. Ergokalsiferol oldukça ucuz ve uzun etki süreli bir D vitamindir, olağan dozu 50 000-100 000 Ü/gün dolayındadır. Hormonal eksiklik olan endokrin hastalıklarda olağan tedavi eksik olan hormonun replasmanıdır ve hipoparatiroidizmde ideal tedavi PTH'un bizzat kendisi olmalıdır. Bu amaçla PTH1-34 veya PTH1-84 kullanılabilir. Ancak, bu kullanım yaygın ve rutin hale gelmemiştir.

## KAYNAKLAR

1. Dolores M. S. and Deborah E. S. Disorders of parathyroid and calcium phosphorus metabolism. In: Pathophysiology of diseases. Eds: Gary D. Hammer and Stephen J. McPhee. 2014. McGraw-Hill Educations. pp: 483-512.
2. Gafni RI, Collins MT. Hypoparathyroidism. N Engl J Med 2019;380:1738-47.
3. William F. Y. The Netter Collections of Medical Illustrations: Endocrine System, Vol. 2, pp: 164-166. Elsevier-Saunders, Philadelphia, 2011, 2nd ed.
4. Michels TC, Kelly KM. Parathyroid disorders. Am Fam Physician 2013;88(4):249-257.
5. Khan AA, Koch CA, Uum SV, et al. Standards of care for primary hypoparathyroidism in adults. Eur J Endocrinol 2019;180:P1-P23.

# VİTAMİN D EKSİKLİĞİ

Doç. Dr. İlkyay Çakır

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Vitamin D sekosteroid yapıda bir hormondur. Vitamin D durumunu değerlendirmek için serum 25 hidroksi(OH) vitamin D düzeyi ölçülmelidir. Serum 25(OH) vitamin D düzeyi: >30 ng/mL durumunda yeterli vitamin D düzeyi, 20-30 ng/mL vitamin D yetersizliği, <20 ng/mL vitamin D eksikliği olarak kabul edilir. Vitamin D eksikliği esas olarak gün ışığından yeterli yararlanmamaya bağlı global bir sağlık sorunudur. Dünya genelinde 1 milyardan fazla kişide vitamin D yetersizliği/eksikliği olduğu tahmin edilmektedir. Vitamin D2 formunda bulunmaktadır. D2 (ergokalsiferol), esas olarak maya ve bitkilerde bulunur. D3 (kolekalsiferol), yağlı balık ve yumurtada bulunur. Ancak vitamin D3'ün asıl kaynağı deride prekürsör 7-dihidrosterol molekülünün ultraviyole radyasyondur. Vitamin D (D2 ve D3) daha sonra karaciğerde 25-hidroksilaz enzimi ile 25-hidroksi vitamini D (25OHD) ve 25OHD daha sonra böbrekte 1-alfa hidroksilaz enzimi ile hidroksillenir ve 1,25-di25OHD ya da kalsitriole dönüşür. Vitamin D'nin biyolojik aktif formu budur. Alfa hidroksilasyon birçok diğer dokuda da lokal aktif vitamin D oluşturmak üzere oluşur, bu dokularda oto ve/veya parakrin etkiler gösterir.

Sentez için deriye direkt güneş ışını teması gereklidir. Güneş ışınlarının dünya yüzeyine ulaştığı açı (Zenith açısı) D vitamini sentezinde etkilidir. Ülkemizin bulunduğu enlemde vitamin D sentezi Mayıs-Kasım ayları arasında gerçekleşir. Uygun ışın açısı saat 10.00-15.00 arasında olduğundan, D vitamini sentezi için bu saatlerde güneşe çıkılması önerilir. Yazın uygun saatlerde tüm vücudun güneş ışığı ile minimal eritem dozu (MED) oluşturacak (deride hafif pembelik) şekilde karşılaşması (~1 MED) durumunda, deride, oral alınan yaklaşık 20000 IU vitamin D dozuna eşdeğer düzeyde vitamin D sentezi gerçekleşir. Sadece el, kol ve bacakların güneşe maruz kalması (~0,5 MED) durumu ise yaklaşık 3000 IU vitamin D sentezi sağlar. Deri rengi açık olan bir insanın MED'ine 15 dakikada ulaşılabilirken, koyu derili bir kişide bu süre 3-4 kat daha uzun olabilir. Faktör düzeyi 15 veya üzerindeki güneş koruyucu kremlerin kullanılması güneş ışınlarının deriye ulaşmasını engellemektedir. Cam ve tül arkasından güneşlenme de vitamin D sentezini engeller.

Serumdaki vitamin D durumu yarılanma süresi yalnız 4-6 saat olan biyolojik aktif form 1,25(OH)2D'den ziyade ~3 hafta olan 25OHD ile değerlendirilir.

Ağır vitamin D eksikliği hipokalsemi ve/veya hipofosfatemi ile giden bir hastalıktır. Çocuklarda rickets ve erişkinde osteomalazi diye adlandırılır. Daha hafif eksiklikler, yetersizlikler ise osteoporoz, düşme ve kırık riskinde artışa neden olabilir. Son dönemde vitamin D'nin kas-iskelet sistemi dışında da etkileri ve görevleri olduğu düşünülmektedir. 25OH-vitamin D'nin <20 ng/mL (50 nmol/L) seviyesinde olduğunda kanser ve enfeksiyöz, otoimmün ve kardiyovasküler hastalıkların daha sık görüldüğüne dair epidemiyolojik veriler bulunmakla beraber D vitamini almanın bu hastalıklardan koruduğuna dair kanıtlar bulunmamaktadır.

Daha önceleri <10 ng/mL seviyeleri yetersizlik olarak kabul edilirken, Endokrin Cemiyeti 2011'deki kılavuzda ideal kas-iskelet sağlığı için en az 30 ng/mL vitamin D seviyesi gerekliliğini yayınlamıştır. Serum parathormon (PTH) seviyeleri ile serum 25(OH)D seviyeleri arasında tersine ilişki olduğu birçok çalışmada ortaya konmuştur, 25(OH)D seviyeleri 30-40 ng/mL civarında iken PTH'nin plato yaptığı bildirilmiştir.

Vitamin D intoksikasyonu çok nadirdir. Güneşe maruziyetten dolayı bir kimsede vitamin D toksikasyonu oluşmaz çünkü artmış vitamin D gün ışığı tarafından yıkılır. Uzun süre aşırı yüksek dozda vitamin D alınması nedeniyle toksikasyonlar olabilir. Görüş birliği olmamasına karşın 150 ng/mL seviyeleri intoksikasyon olarak değerlendirilmektedir.

## Klinik Belirtiler

Klinik bulgular vitamin D eksikliğinin derecesi ve süresine bağlıdır. Çoğu hasta asemptomatiktir ve serum kalsiyum, fosfor ve alkalin fosfataz düzeyi bu hastalarda normaldir. 25(OH)D düzeyi <20 ve 10 ng/mL'nin altında olan hastaların sırasıyla %40 ile %51'inde artmış serum PTH düzeyi rapor edilmiştir. Bu hastalarda sekonder hiperparatiroidiye bağlı kemik kaybı hızlanmış olup, osteoporoz gelişir. Ağır ve uzamış vitamin D eksikliğinde, kemik mineral yoğunluğunda azalmanın yanı sıra osteomalazi, yaygın kemik-kas ağrısı, kemik hassasiyeti, kas güçsüzlüğü, yürüme zorluğu ve kırıklar gelişebilir.

## Vitamin D Eksikliği Nedenleri

<b>Yetersiz alım veya emilim</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>Besinlerle yetersiz alım</li><li>Yetersiz güneş ışığı maruziyeti (kuzey enlemler, hava kirliliği, koyu deri, güneş koruyucu kullanımı, kapalı giyim tarzı...)</li><li>Yağ malabsorbsiyonu</li><li>Gastrektomi</li><li>İnce bağırsak hastalıkları (Çölyak hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalıkları....)</li><li>Pankreas yetersizliği</li></ul>
<b>Defektli 25-hidroksilasyon</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>Kronik karaciğer hastalıkları (siroz..)</li></ul>
<b>Vitamin D'nin inaktif metabolitlere artmış yıkımı</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>Antikonvülzanlar (fenitoin, fenobarbital)</li><li>Antifungal ilaçlar (ketokonazol)</li><li>Anti-tüberküloz ilaçları (rifampisin, izoniazid)</li><li>Anti-retroviral ilaçlar glukokortikoidler</li></ul>
<b>Vitamin D bağlayan protein kaybı</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>Nefrotik sendrom</li></ul>
<b>Defektli 1-alfa 25-hidroksilasyon</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>Hipoparatiroidi</li><li>Renal yetmezlik 1-alfa hidroksilaz eksikliği (vitamin D-bağımlı rikets tip 1)</li></ul>
<b>Aktif vitamin D'ye (kalsitriol) hedef organ cevapsızlığı (vitamin D rezistansı)</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>Hereditör vitamin D-bağımlı rikets (vitamin D-bağımlı rikets tip 2)</li></ul>

## OSTEOMALAZİ

Erişkinde yeni oluşan osteoidin (kemiğin organik, protein matriksi) bozulmuş mineralizasyonu ve mineralize olmamış osteoidin kemikte birikimi ile karakterize bir metabolik kemik hastalığıdır. Osteomalazi, epifiz plaklarının kapanmasından sonra gelişen matür kemiğin hastalığıdır. Genellikle yaşlılarda ve orta yaş kadınlarda görülür. Rikets ise büyüyen kemikte (epifiz plakları kapanmadan önce) ortaya çıkar ve defektli mineralizasyon hem kemiklerde hem de epifizyel büyüme plaklarının kırıkdağlarında oluşur.

### Vitamin D Eksikliği Osteopatisi ve Osteomalazi

Vitamin D eksikliğine bağlı osteopati evre 1 veya preosteomalazi; erken evrede vitamin D eksikliği, artmış serum alkalen fosfataz ve PTH seviyeleri, mineralizasyon defekti olmadan kemik turnoverında artış ve kortikal kemik kaybı ile karakterize klinik tablo olarak tanımlanır. Bu evrenin tanınması PTH aracılı kortikal kemik kaybı ve aşikar osteomalaziye ilerlemenin engellenmesi için önemlidir. Vitamin D eksikliğine bağlı osteopati evre 2'de mineralize olmamış matriksin (veya osteoid) giderek birikmesi söz konusudur. Osteoporoz da ise mineralizasyonda herhangi bir defekt olmaksızın kemik hacminde azalma vardır. Osteomalazide osteoid hacmi, kalınlığı ve yüzeyi artmıştır.

## TANI

Tanıda altın standart kemik biopsisi olmakla beraber, klinik olarak uygulanması çok zor olduğundan osteomalazi tanısı, hastanın klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgularına dayanır. Bu nedenle, ayrıntılı öykü ve dikkatli fizik muayene önemlidir.

## KLİNİK BULGULAR

Osteomalazi sinsi başlayıp, asemptomatik olabilir ve radyolojik olarak osteopeni ile ortaya çıkabilir. Altta yatan nedenden bağımsız olarak, yaygın kemik ve eklem ağrısı, kemik hassasiyeti, kas güçsüzlüğü ve yürüme zorluğu gibi karakteristik semptomlara da neden olabilir. Kemik biyopsisi ile osteomalazi tanısı almış 17 hastada; kemik ağrısı ve kas güçsüzlüğü (%94), kemik hassasiyeti (%88), kırık (%76), yürüme zorluğu ve ördekvari yürüyüş (%24), kas spazmları, kramplar ve pozitif Chvostek bulgusu (%12) karıncalanma, uyuşma, hareket zorluğu (%6) gözlemlendiği bildirilmiştir.

Kemik ağrısı künt ve sızlama şeklindedir. Palpasyonla ve hareketle artar. Sıklıkla bel, kalça, alt ekstremitelerde ve kırık alanlarında lokalizedir. Kaburgalar, vertebralar ve uzun kemiklerde travmasız veya hafif travma ile kırık oluşabilir. Kas güçsüzlüğü alt ekstremitelerin proksimal kaslarını tutar ve kas atrofisi ve hipotoni ile ilişkilidir. Ördekvari yürüyüş, sandalyeden kalkmada veya merdiven çıkmada zorlanma görülebilir. Artmış paratiroid hormon düzeyi, hipofosfatemi ve azalmış vitamin D düzeyi miyopati gelişimine katkıda bulunur. Benzer bulgular primer hiperparatiroidide de görülebilir. Kas güçsüzlüğünün, 25 hidroksi vitamin D düzeyi <20 ng/mL altında geliştiği bildirilmiştir. Kemik ağrısı ve kas güçsüzlüğü yürümeyi tamamen engelleyecek kadar ilerleyebilir. Erişkinde iskelet deformiteleri seyrektrir. Ağır ve uzun süreli osteomalazide kifoz, skolyoz, bacaklarda eğilme ve asetabulum protrüzyonu gibi deformiteler görülebilir. Parestezi, tetani, konvülsiyonlar, mental bozukluklar gibi hipokalsemi bulguları nadiren görülür.

## LABORATUVAR

Osteomalazi şüphesi olan her hastanın başlangıç laboratuvar değerlendirmesi, serum kalsiyum (Ca), fosfor (P), alkalen fosfataz (ALP), kreatinin, Na, K ve 25(OH) vitamin D düzeyi ölçümü ile başlamalıdır. Hipokalsemi, hipofosfatemi ve artmış ALP düzeyi, osteomalazinin klasik triadıdır. ALP yüksekliği en erken ortaya çıkan ve en sık görülen laboratuvar bulgudur.

## RADYOLOJİK BULGULAR

Artmış PTH ve bozulmuş matriks mineralizasyonunun yapısal ve patolojik etkileri radyolojik olarak izlenebilir. Vitamin D eksikliğine bağlı sekonder hiperparatiroidi kortikal kemikte incelmeye yol açar. Artmış kortikal porozite, ellerin yüksek



çözünürlüklü radyografilerinde metakarpalarda ve falanklarda kortikal çizgiler olarak kendini gösterir. Nadiren osteitis fibrosa kistica mevcut olabilir. Süngerimsi kemikte bozulmuş mineralizasyonun en yaygın radyografik belirtisi osteopenidir. Protrusio acetabuli gibi kemik şeklindeki değişiklikler görülebilir. Osteomalazinin en iyi bilinen ve karakteristik radyografik özelliği Looser çizgileridir. Stres kırığını temsil eder, periosteuma bitişik şeffaf bir bant şeklinde izlenirler. Stres kırıkları, tekrarlayan travmanın bir sonucu olarak ortaya çıkan, yer değiştirmeden tam olmayan çatlaklardır. En yaygın olarak kaburgalar, pubik rami ve skapulaların dış sınırlarında ve daha az yaygın olarak femur boyunlarının alt kısmında, proksimal femurun medial tarafında, metatarslarda izlenirler. Bazen psödofraktürler osteomalazi olmaksızın da ortaya çıkabilir.

Osteomalazili hastalarda, çeşitli kırık tipleri ortaya çıkabilir. Genellikle subtrankanterik bölgede tam bir kırığa ilerleyebilen psödofraktürler ya da kaburga kırıkları meydana gelir. Travması spontan sternum kırıkları her zaman yetişkin başlangıçlı osteomalazinin bir sonucudur.

## KEMİK BİYOPSİSİ

Yalnızca karakteristik biyokimyasal ve radyolojik bulguları olmayan ve tedaviye cevap vermeyen atipik seyirli hastalarda yapılır. Transkortikal kemik biyopsisi, iliak kanattan veya

kaburgadan yapılır. Bu işlem için özel ekipman gerekir. Aşağıdaki her iki histolojik bulgu, osteomalazi tanısı için gereklidir:

1. Artmış mineralize olmamış matriks (osteoid), genişlemiş osteoid tabaka >15 mikron, artmış osteoid volüm >%10,
2. Uzamış mineralizasyon zamanı (yeni depolanan matriksin mineralize olması için gerekli zaman).

### Osteomalazi Nedenleri

Gelişmiş ülkelerde hipofosfatemik rikets (HR) osteomalazinin önemli kısmını oluşturur. Kalıtsal veya kazanılmış olabilir her ikisinde de ortak patofizyoloji renal tübüllerden fosfat reabsorpsiyonunu bozulmasıdır. Kronik hiperfosfatüri ve hipofosfatemi oluşur. Fosfatürik etkisi ve osteoblastlar üzerine kemik mineralizasyonundaki otokrin etkileri ile fibroblast growth faktör-23'ün (FGF-23) ana rolü oynadığı düşünülmektedir.

Tümöre bağlı osteomalazide mezenşimal veya miks konektif doku tümörlerinde, özellikle hemanjiyoperistomalarda FGF-23'ün aşırı üretimi sonucunda fosfatüri artar ve 1-alfa hidroksilaz inhibe olur.

<p><b>I-Vitamin D metabolizması bozuklukları (sekonder hiperparatiroidi ve hipofosfatemiye neden olan)</b></p> <p><b>1.Yetersiz alım ve emilim</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beslenmeyle ilgili</li> <li>• Güneş ışığına yetersiz maruziyet</li> <li>• Malabsorpsiyon</li> <li>• Gastrektomi veya gastrointestinal bypass</li> <li>• İnce bağırsak hastalığı</li> <li>• Pankreas yetmezliği</li> </ul> <p><b>2. Defektli 25-hidroksilasyon</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Biliyer siroz</li> <li>• Alkolik siroz</li> <li>• Antikonvülzanlar</li> </ul> <p><b>3.Vitamin D bağlayıcı protein kaybı</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nefrotik sendrom</li> </ul> <p><b>4.Defektli 1-alfa hidroksilasyon</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipoparatiroidi</li> <li>• Böbrek yetmezliği</li> <li>• Vitamin D bağımlı rikets tip I</li> </ul> <p><b>5. Kalsitriole bozuk hedef organ cevabı</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vitamin D bağımlı rikets tip II (herediter vitamin D dirençli rikets, HVDRR)</li> </ul>	<p><b>II-Fosfat eksikliği</b></p> <p><b>1. Azalmış alım</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antiasitler</li> </ul> <p><b>2. Bozulmuş renal geri emilim</b></p> <p>Primer defektler</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• X-bağılı hipofosfatemik rikets (vitamin D dirençli rikets, VDRR)</li> <li>• Hiperkalsiürlü herediter hipofosfatemik rikets</li> <li>• Sporadik edinilmiş hipofosfatemik rikets</li> <li>• Fankoni sendromu-Wilson hastalığı, sistinozis, multipl miyelom</li> <li>• Sekonder defektler</li> <li>• Sekonder hiperparatiroidi (renal tubuler asidoz tip 1 ve vitamin D metabolizması bozuklukları)</li> <li>• Onkojenik osteomalazi</li> </ul>	<p><b>III-Mineralizasyon bozuklukları</b></p> <p><b>1. Anormal matriks</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kronik böbrek yetmezliği</li> <li>• Osteogenezis imperfekta</li> <li>• Fibrogenezis imperfekta</li> <li>• Aksiyel osteomalazi</li> </ul> <p><b>2. Enzim eksikliği</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipofosfataziya</li> </ul> <p><b>3. Mineralizasyon inhibitörleri</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fluorid</li> <li>• Alüminyum</li> <li>• Bisfosfonatlar</li> </ul>
--	---	--



## TEDAVİ

D vitamini eksikliğini etkili bir şekilde tedavi etmek için gereken D vitamini miktarı, kısmen, serum 25(OH)D'nin temel seviyesine ve ayrıca bir bireyin D vitamini emme kapasitesine, D vitamini 25'e (OH) dönüştürme kapasitesine bağlıdır. Normal emilim kapasitesine sahip hastalarda, eklenen her 100 ünite (2,5 mcg) vitamin D3 için, serum 25(OH)D konsantrasyonları, yaklaşık 0,7 ila 1,0 ng/mL (1,75 ila 2,5 nmol/L) artar, daha düşük başlangıç 25(OH)D seviyeleri olan hastalarda 25(OH)D konsantrasyonu 40 ng/mL'nin (100 nmol/L) üzerine çıktıkça artış azalır.

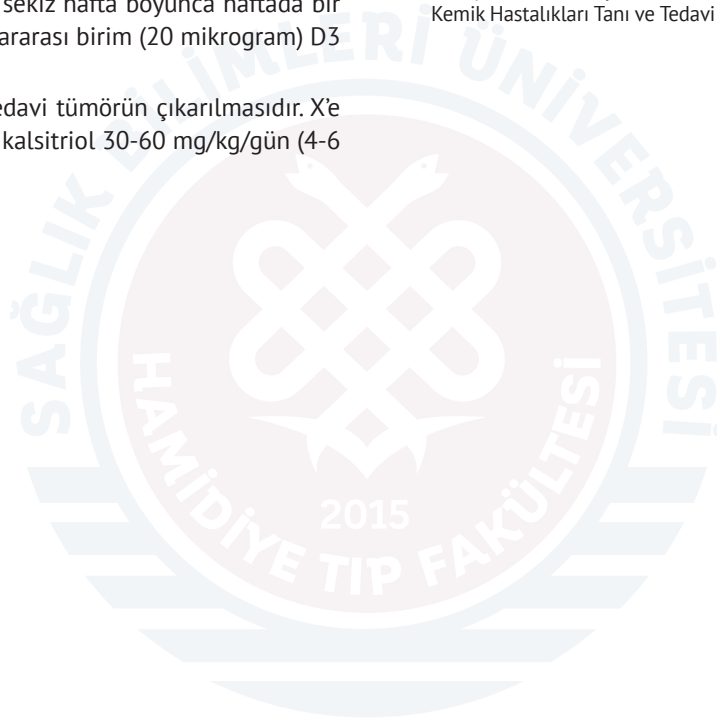
Serum 25(OH)D <12 ng/mL (30 nmol/L) olan hastalar için yaygın bir yaklaşım, 50.000 uluslararası ünite (1250 mikrogram) vitamin D2 veya D3 ile ağızdan altı ila sekiz hafta boyunca haftada bir ve daha sonra günde 800 uluslararası birim (20 mikrogram) D3 vitamini verilmesidir.

Tümöre bağlı osteomalazide tedavi tümörün çıkarılmasıdır. X'e bağlı HR'li hastalarda fosfat ve kalsitriol 30-60 mg/kg/gün (4-6

doza bölerek) ve kalsitriol 30-70 ng/kg/gün (2-3 doza bölerek) verilmesidir.

## KAYNAKLAR

1. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1911-1930.
2. Z-Bhan A, Rao AD, Rao DS. Osteomalacia as a Result of Vitamin D Deficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010;39:321-331.
3. de Menezes Filho H, de Castro LC, Damiani D. Hypophosphatemic rickets and osteomalacia. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2006;50:802-813.
4. Dawson-Hughes B. Vitamin D deficiency in adults: Definition, clinical manifestations, and treatment. In: Marc KD, Clifford JR. *UpToDate*, 2020.
5. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2019.



# CUSHİNG SENDROMU

Prof. Dr. Meral Mert

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hastaensisi, Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği, İstanbul, Türkiye

## GİRİŞ VE TANIM

Cushing sendromu (CS) sebebi ne olursa olsun kronik kortizol fazlalığı nedeni ile oluşur. Beraberindeki komorbiditeler hayat kalitesinde azalmaya neden olur. 1932 yılında Amerikalı beyin cerrahı Harvey Cushing; obezite, diyabet, hirsutizm ve adrenal hiperplaziden oluşan semptom birlikteliğine ilk defa dikkat çekmiş ve bu hastalığa sebep olarak 8 hastadan 6'sının otopsisinde tespit edilen bazofilik hipofiz adenomunu göstermiştir. Günümüzde hastalığa ismi verilen Harvey Cushing aynı zamanda "modern beyin cerrahisinin babası" olarak da anılmaktadır.

## EPİDEMİYOLOJİ

CS'nin en sık sebebi dışarıdan glukokortikoid kullanımına bağlı egzojen CS'dir. Her yıl 10 milyondan fazla Amerikalı farmakolojik dozlarda glukokortikoid kullanmaktadır. Endojen CS'nin en sık sebebi ise Cushing hastalığıdır ve tüm olguların %60-80'nini oluşturur. Cushing hastalığının insidansı 0,7-2,4 /milyon popülasyon/yıldır. Özellikle 25-40 yaşları arasındaki kadınlarda daha sıktır. Ektopik adrenokortikotropik hormon (ACTH) sendromuna bağlı CS ise erkeklerde daha sıktır ve genellikle 40 yaşından sonra görülür. Küçük hücreli akciğer kanseri olgularının yaklaşık %1'inde ektopik ACTH sendromu görülür. Küçük hücreli akciğer kanseri insidansı Amerika'da her yıl yaklaşık 30.000 yeni olgudur. Böylelikle her yıl tahminen 300 yeni ektopik ACTH sendromu olgusu olacağı tahmin edilebilir. Bildirilen ektopik ACTH insidansı 0,1/milyon popülasyon/yıl gibi oldukça düşük sayıdadır. Adrenal adenom insidansı 0,6/milyon popülasyon/yıl, adrenal karsinom insidansı 0,2/milyon popülasyon/yıl olarak bildirilmektedir. Gebelik sırasında CS oldukça nadirdir, literatürde 150 olgu bildirilmiştir. Yirmi beş nedeni daha çok adrenal adenomdur. Cushing hastalığı olguların %40'ını oluşturur.

## ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Kronik hiperkortizolemi sonucu sirkadyen ritmin ve hipotalamo-pitüiter-adrenal aks üzerindeki negatif feed-back mekanizmasının kaybı CS kliniğini oluşturur. Genellikle sentetik

glukokortikoidlerin yüksek miktarda kullanımı veya nadiren de ACTH kullanımı egzojen/iyatrojenik CS'ye neden olur.

## Endojen CS Nedenleri

ACTH-bağımlı (Cushing hastalığı): %80-85 en sık görülen  
 \*ACTH-bağımsız

**Tablo 1.**

ACTH bağımlı - en sık %80-85	ACTH bağımsız %15-20
Hipofizer adenom (Cushing hastalığı) % 65-70	Adrenal adenom % 10
Ektopik ACTH % 10-15	Adrenal karsinom % 8
Ektopik CRH << % 1	BMAH < %1
	PPNAD < %1
PPNAD: Primer pigmentli nodüler adrenal hastalık, BMAH: Bilateral makronodüler hiperplazi, ACTH: Adrenokortikotropik hormon, CRH: Kortikotropin salınım hormonu	

Kortikotrop adenomlar multipl endokrin neoplazi tip 1 hastalarında %2 oranında görülebilmektedir. Ektopik ACTH kaynaklı CS'ye en sık küçük hücreli akciğer kanseri neden olur. Bunun dışında ektopik ACTH sendromuna yol açabilen tümörler; nöroendokrin tümörler, karsinoidler (bronşial, timik, gastrointestinal kaynaklı), akciğer adenokarsinomu, medüller tiroid kanseri, feokromositoma, adacık hücre tümörleri, gastrointestinal adenokarsinomlar, meme, over, prostat, servikal kanserler, renal tümörler, mezotelyoma, leydig hücreli tümörler, nöroblastom, lenfoma, melanom, tükürük bezi tümörleridir. İzole ektopik kortikotropin salınım hormonu (CRH) salınımı tanısı zor ve çok nadir görülen bir durumdur. Genelde ektopik CRH salınımına ektopik ACTH salınımı da eşlik ettiğinden pratikte ayırıcı tanının değeri azdır.

## PATOLOJİ

Kronik hiperkortizolemi sonucu sirkadyen ritmin ve hipotalamo-pitüiter-adrenal aks üzerindeki negatif feed-back mekanizmasının kaybı CS'ye yol açar. ACTH-bağımlı grupta aşırı ACTH adrenal korteksin her üç tabakasını da uyarak bilateral adrenal kortikal hiperplaziye ve adrenal bezde hipertrofiye neden olur. Adrenal bez ağırlıkları artabilir, sıklıkla mikronodüler bazen de makronodüler değişiklikler

gösterebilir. Dolaşımda glukokortikoidlerin yanında androjenler ve deoksikortikosteron salınımı artar. Bu grupta en sık Cushing hastalığı görülür ve en sık sebebi intrasellar mikroadenomdur (çap <1 cm). Bu tümörler genellikle görüntüleme yöntemleri ile gösterilmesi zor olgulardır. Makroadenomlar nadirdir daha nadir olarak ektopik CRH salınımı olmaksızın diffüz kortikotrop hücre hiperplazisi görülebilir. Yaşlı ve uzun süreli Cushing hastalığı olanlarda ACTH'ye bağımlı makronodüler adrenokortikal hiperplazi gelişebilir. Adrenal bezler nodüler tarzda büyümüşür ancak nodül dışı dokuda hiperplazi mevcuttur. Bu bulgu ACTH-bağımsız olgulardan ayırt edici özelliştir.

ACTH-bağımsız grup düşük plazma ACTH düzeyi ile karakterize ve heterojen özelliştir. Bu gruptaki en sık patoloji adrenal adenom ve karsinomdur. ACTH-bağımsız bilateral makronodüler adrenal hiperplazi (AIMAH), adrenallerde büyük nodüllerle karakterize nadir bir CS nedenidir. Pek çok olgu sporadik olmakla birlikte ailesel olgular da bildirilmiştir. Bu tümörlerde ACTH tespit edildiğinden isimlendirmede bilateral makronodüler hiperplazi daha doğru bir terimdir. Çoğunda etiyojoloji bilinmemekle birlikte bazı nodüllerde normalde adrenallerde bulunan reseptörler aşırı derecede eksprese olur veya ektopik reseptörler kortizol salınımını uyarır. En iyi örnek gıdaya bağımlı CS'dir. Adrenal bezlerdeki ektopik gastrik inhibitör peptid (GIP) reseptörlerinin gıda alınımından sonra salınan GIP'e cevabı sonucu kortizol salınımı ile ortaya çıkar. Anormal ekspresyonu gösterilen diğer reseptörler vazopressin,  $\beta$  adrenarjik, luteinizan hormon/human koryonik gonodotropin, serotonin, angiotensin, leptin, glukagon, IL-1, ve tiroid stimule edici hormondur. Yirmi primer pigmentli nodüler adrenal hastalık (PPNAD) ya da bilinen diğer adı ile mikronodüler adrenal hastalık diğer bir nadir CS nedenidir.

Koyu veya siyah renkte, 2-3 milimetrelik kortikal mikronodüller içeren normal veya küçük boyutta adrenaller ile karakterizedir. ACTH-bağımlı makronodüler hiperplazinin aksine nodül dışı korteks atrofiktir. CS olmadan da PPNAD bildirilmiştir. Pek çok PPNAD Carney kompleksinin bir bileşeni olarak görülebilir.

## KLİNİK

CS'da klinik, hiç bulgu olmayabilir veya ağır bulgulara ortaya çıkabilir. Klinik bulguların ortaya çıkmasına, aşırı miktardaki glukokortikoidlere kronik olarak maruz kalmak sebep olur. Abdominal obezite, aydede yüzü ve pletora, frontal alanda saçlarda dökülme, hirsutizm, proksimal kas güçsüzlüğü, kolay morarma, vertebral kırıklar, hipertansiyon ve diabetes mellitus görülür. CS'de sıklıkla görülen letarji, depresyon, obezite, hipertansiyon, hirsutizm, ve adet düzensizliği gibi semptomlar genel toplumda da sıklıkla görüldüğünden klinik olarak tanıyı koymak güç olabilir. Bu nedenle tanıyı destekleyecek daha spesifik bulguların ortaya konması yararlı olur. Hiperkortizolemiye daha spesifik olan semptomlar;

supraklaviküler yağ artışı, deri atrofisi, geniş mor strialar ve proksimal kas güçsüzlüğüdür. Belirti ve bulguların ilerleyici karakterde olduğunun fark edilmesi, Cushingoid yapının ortaya çıkışını göstermesi açısından hastaların seri fotoğraflarının incelenmesi tanıda faydalı olur. Klinik bulguların ağırlığını glukokortikoidlere maruz kalma derecesi ve süresi belirler ancak küçük hücreli akciğer kanseri gibi ektopik ACTH salınımı durumlarında malignite semptomları olan kilo kaybı ve anoreksi gibi bulgular ön planda olduğundan hiperkortizolemi bulguları tespit edilemez. Ayrıca ciddi hiperkortizolemiye ilaveten mineralokortikoid etki ile hipokalemik alkaloz ve periferik ödem de tabloya eşlik edebilir. Proksimal kas güçsüzlüğü, CS için tipik bir bulgudur. Histolojik olarak kas fibrillerinde nekroz olmadan atrofi ile karakterizedir. Kas güçsüzlüğünü anlamak için bu kasların fonksiyonlarına yönelik sorgulama yapılabilir. Hastalara merdiven çıkmada zorluk, yatak veya koltuktan desteksiz kalkmak veya omuzlarla ilgili saç tarama, baş üstünde bir yere eşya yerleştirme gibi sorular yöneltilebilir. Osteoporoz, hastaların %50'sinde görülür. Sebebi azalmış intestinal kalsiyum emilimi, azalmış kemik yapımı, artmış kemik rezorpsiyonu, ve böbrekten azalmış kalsiyum emilimidir. Kemik dansitometresi veya glukokortikoidlerin trabeküler kemik kaybı yapıcı etkisi nedeni ile oluşan vertebral kırık öyküsü ile tespit edilebilir. Vertebral kompresyon kırıkları boy kısalmasına neden olur. Özellikle yüksek dozda uzun süreli glukokortikoid kullanımına bağlı egzojen CD'de femur başında osteonekroz (aseptik nekroz) görülebilir. Artmış kemik rezorpsiyonu hiperkalsiüriye neden olarak böbrek taşı yapabilir. Başarılı tedaviden sonra kemik dansitesi büyük ölçüde düzelir. Glukoz intoleransı CS olanların %20-30'unda glukoz intoleransı, %30-40'ında aşikar diyabet tespit edilir. Glukokortikoidler glukojen depolanmasını artırır, glukoneogenezi uyarır, periferik dokularda glukoz kullanımını azaltır, lipolizi aktive ederler. Kötü kontrollü kilolu diyabetikler tetkik edilirse %2-3'ünde CS olabileceği düşünülmektedir. Ancak klinik şüphe olmadığında bu yüzde çok düşüktür. Kardiyovasküler hastalık, CS'de mortalitenin ana nedeni kardiyovasküler olaylardır. Hastalarda kardiyovasküler hastalık belirteçleri olan karotis intima-media oranında artış, aterosklerotik plaklar, hipertansiyon, glukoz intoleransı, aşikar diyabet, dislipidemi, ve viseral obezite mevcuttur. Hipokaleminin eşlik ettiği ciddi hipertansiyon ektopik CS'de görülür ve spironolakton ile iyi kontrol edilir. Hipertansiyon, hiperlipidemi, tromboembolik olaylarda artış CS için önemli klinik tablolarıdır. Uykusuzluk, depresyon, anksiyete, paranoya, intihar girişimi, panik atak CS'li hastaların yarısından fazlasında mevcuttur. Bazı hastalarda psikiyatrik bozukluk kliniğe başvuruda ilk semptom olabilir. Hiperkortizolemi öğrenme ve özellikle kısa-dönem hafızayı etkiler, hipokampal hacim ve tüm beyin hacminde azalmaya neden olur. Glukokortikoidler CD4 ve NK hücrelerinin sayısını azaltarak, sitokin sentezini inhibe ederek ve asıl etkilerini hücrel immünite (TH1 cevabı)

üstünde göstererek immün fonksiyonları inhibe ederler. Bu nedenle hastalarda enfeksiyonlara yatkınlık olur. Ayrıca timik atrofi gözlenir. Glukokortikoidlere bağlı olarak nötrofil sayısı artmış olmasına rağmen enfeksiyonlara yatkınlık vardır. En sık bakteriyel enfeksiyonlar gözlenir ancak ciddi hiperkortizolemi olanlarda fırsatçı enfeksiyonlar olabileceği akılda tutulmalıdır. Kliniğin hızla bozulması, hiperpigmentasyon, hipokalemik alkaloz ve klinikte mineralokortikoid fazlalığı bulgularının birlikteliği küçük hücreli akciğer kanserine bağlı ektojik ACTH salınımını akla getirmelidir. Adrenal karsinom olan hastalarda semptomlar ani olarak gelişir, palpabl tümör kitlesi ile karın ağrısı tabloya eşlik edebilir. Klinikte karsinomları benign adenomlardan ayıran bir diğer durum karsinomlarda hiperkortizolemiye ilaveten mineralokortikoid ve androjenlerin de salgılanmasıdır. Kliniği etkileyen bir faktör de cinsiyettir. Erkeklerde androjenlerin asıl kaynağı testisler iken kadınlarda adrenallerdir. Bu nedenle hirsutizm, akne ve virilizasyon kadınlarda kolaylıkla fark edilebilen bulgulardır.

## RADYOLOJİ

Hipofiz manyetik rezonans görüntüleme (MRI), abdominal MRI hipofiz adenomlarının ve sürrenal adenomların tanısında kullanılabilir. Toraks görüntüleme, vücudun değişik bölgelerinin taranması ektojik ACTH sendromu tanısında kullanılabilir.

## LABORATUVAR BULGULARI

Deksametazon süpresyon testleri, gece yarısı serum ve tükürük kortizolü, 24 saatlik idrarda serbest kortizol tayini, ACTH ölçümü tanı ve ayırıcı tanıda kullanılabilir.

## AYIRICI TANI

CS olmadan, fizyolojik hiperkortizolemi sonucu gelişen CS kliniği psödo-CS olarak adlandırılır. Psödo-CS'ye neden olan durumlar:

- Ciddi bakteriyel enfeksiyon gibi fiziksel stres
- Obezite, özellikle polikistik over sendromu veya viseral obezite
- Ciddi kronik egzersiz, anoreksia nervoza veya ciddi malnütrisyon
- Psikolojik stres durumları özellikle ciddi majör depresyon ve melankolik semptomlar
- Kronik alkolizm

Ayırıcı tanıda, ilk defa 1973 yılında Liddle ve arkadaşları tarafından tanımlanan siklik CS'de günlük, haftalık veya aylık dönemlerde siklik glukokortikoid sekresyonu olur. Normal kortizol salınımı olan dönemlerde CS tanısı koymak zordur. Siklik CD'de klinik takip ile testler tekrarlanmalı; deksametazon süpresyon testi yerine özellikle gece tükürük kortizolü ve 24 saatlik idrar kortizolü tercih edilmelidir.

## TEDAVİ VE PROGNOZ

Cerrahi tedavi ön planda düşünülmelidir. ACTH-bağımlı CS'de transfenoidal hipofiz cerrahisi, adrenal adenom veya karsinom nedeni CS'de adrenaletomi deneyimli cerrahlar tarafından uygulanmalıdır. Radyocerrahi ve medikal tedavi seçilmiş olgularda kullanılabilir. Tedavi edilmezse artmış mortalite ile karakterizedir. Mortalitenin ana nedeni kardiyovasküler hastalık olarak görünmektedir. Pek çok çalışma erken tanının mortalite ve morbiditeyi azalttığını göstermektedir. Bir metanalizde CS'li hastalarda mortalite %37, aktif hastalarda yaşam süresi 48,5 yıl, remisyonadaki hastalarda ise 55,1 yıl saptanmıştır.

## KAYNAK

Yaneva M, Kalinov K, Zacharieva S. Mortality in Cushing's syndrome: data from 386 patients from a single tertiary referral center. Eur J Endocrinol. 2013;169:621-7.

# HİPOTİROİDİ

Prof. Dr. Meral Mert

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hastaenisi, Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği, İstanbul, Türkiye

## GİRİŞ

Hipotiroidi, doku düzeyinde tiroid hormonu yetersizliği veya nadiren etkisizliği sonucu ortaya çıkan, metabolik yavaşlama ile giden bir hastalıktır.

- Primer hipotiroidi: Tiroid bezi yetersizliğinden kaynaklanan nedenlere bağlı, (olguların yaklaşık %99'u)
- Sekonder hipotiroidi: Tiroid stimulan hormonu (TSH) yetersizliğine bağlı,
- Tersiyer hipotiroidi: Tirotropin salgılatıcı hormon yetersizliğine bağlı olarak ortaya çıkan hipotiroididir.

Sekonder ve tersiyer hipotiroidiye, santral sinir sisteminden kaynaklandığı için santral hipotiroidi adı da verilmektedir.

## EPİDEMİYOLOJİ

Tüm popülasyonun %1,8, diabetes mellitustan sonraki en sık hastalıktır. Yaşla beraber sıklık artar. Kadınlarda daha sık görülmektedir. Yaşlı kadınların %2-3'ünde görülür. Hipotiroidi görülme sıklığı popülasyona ve tanı kriterlerine göre değişmektedir. ABD'de yapılan "NHANES III" çalışmasına göre; 12 yaş üzerinde hipotiroidi prevalansı aşikar hipotiroidi için %0,3, subklinik hipotiroidi de %4,3'tür. Hipotiroidi insidansı yıllık; kadınlarda 1,000'de 3,5, erkeklerde 0,6 olarak verilmektedir. Hipotiroidi, kadınlarda erkeklere oranla 5-8 kat daha fazla görülmektedir

## ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Hipotiroidi tanısı konulan her olguda, hipotiroidinin nedeni mutlaka belirlenmelidir.

Nedeni belirlemek aşağıda belirtilen açılardan önemlidir;

- Sessiz (ağrısız) tiroidit gibi tiroiditlerin geçici hipotiroidileri olabilir. Bunların önemli bir kısmında tedavi gerekmez,
- İlaça bağlı olabilir, tedavide ilacı kesmek yeterli olabilir,
- Hipotalamus veya hipofiz bezi hastalığının ilk belirtisi olabilir. Ciddi iyot eksikliği (İE) bölgelerinde hipotiroidinin en sık görülen nedeni İE'dir.

Primer Hipotiroidi

- Hashimoto en sık nedenidir. İdiyopatik olanların bir kısmı eski Hashimoto olgularıdır.

- Radyasyon
- Cerrahi
- Tiroiditler: Postpartum, sessiz, subakut veya sitokin aracılıklı tiroiditler sırasında kalıcı veya geçici hipotiroidi oluşabilmektedir.
- İyot eksikliği
- İlaçlar (lithium, interferon vb.)
- İnfiltratif hastalıklar: Sarkoidoz, Amiloidoz, Skleroderma, Hemokromatoz. Daha az sıklıkla infiltratif ve infeksiyöz hastalıklar, boyun bölgesinin dışarıdan ışınlanması, tiroid disgenezisi, tiroid hormon sentezinde biyokimyasal kusurlar hipotiroidiye neden olabilir.
- Ciddi İE'nin olmadığı yerlerde hafif, orta İE ve iyot fazlalığı olan bölgelerde en sık görülen neden ise kronik otoimmün tiroidit olan Hashimoto tiroiditidir.
- Hipotiroidi nadir olarak da tiroid hormonuna doku düzeyinde direnç sonucu ortaya çıkabilmektedir

## Sekonder Hipotiroidi

- Olguların %5'idir. Hipofizer veya hipotalamik neoplaziler, konjenital hipopituitarizm, Pituitar nekroz (Sheehan sendrom), santral hipotiroidide yetersiz TSH salınımı sonucu açığa çıkmaktadır. Ayrıca hipofiz veya hipotalamus bölgesi tümörleri (kraniyofarinjioma vs), inflamatuvar (lenfositik, granülatöz), infiltratif hastalıkları, hemorajik nekroz (Sheehan sendromu), cerrahi veya ışınlanması santral hipotiroidiye neden olabilmektedir.

- Santral hipotiroidili olgularda serum TSH düzeyi düşük, normal, nadiren de hafifçe yüksek olabilmektedir. Bu olgularda serum sT4 düzeyi düşüklüğünün saptanması önemlidir.

Patoloji: Otoimmünite, cerrahi, radyoetapi, inflamatuvar vb. süreçler patolojide rol oynar.

Klinik: Non-spesifiktir. Yaşlılarda Alzheimer ve depresyonla karışabilir. Kardiyovasküler sistemde ventriküler kontraktilitede azalma, artmış diastolik kan basıncı, bradikardi, merkezi sinir sistemi bulguları arasında konsantrasyonda azalma, ilgisizlik, depresyon, Gastro-intestinal sistemde ise GIS motilitesinde de azalma, Kabızlık gibi bulgular görülebilir. Kas-İskelet system bulguları arasında kaslarda güçsüzlük, kramp, ağrı, myalji, sertlik, kas-gerilme reflekslerinde azalma, kaslarda genişleme, atrofi, böbreklerde GFR'de azalma, sıvı retansiyonu ve ödem yer almaktadır. Kalın ve kuru deri,



kuru kırılğan saç, saçlarda kirpiklerde dökülme yakınmaları görülebilir.

## RADYOLOJİ

Tiroid ultrasonu görüntüleme de kullanılabilecek tetkiktir. Tiroidin volümü, ekojenitesi, nodül olup olmaması, varsa nodül özellikleri, Doppler incelemede kanlanma özellikleri tanıda yol gösterici olabilir.

## LABORATUVAR BULGULARI

Çoğu zaman hipotiroidiye özgü klinik belirti ve bulgular olmadığı için, tanı tamamen biyokimyasal testlere dayanılarak konulur. Primer aşikar hipotiroidi de serum sT4 düzeyi düşük, serum TSH yüksektir. Serum sT4 düzeyinin normal, serum TSH düzeyinin yüksek olduğu durumlar subklinik hipotiroidi olarak tanımlanır. Santral (sekonder, tersiyer) hipotiroidi de ise serum sT4 düzeyinin düşük olmasına karşın, serum TSH düzeyi buna uygun olarak yükselmemiştir. Laboratuvar tetkikleri arasında en önemli test TSH ölçümüdür. TSH düzeyi normalin üzerinde (>4 IU/L) çıkarsa bu hastada hipotiroidi vardır. Serbest T4 düzeyleri ise kanda düşük bulunur. Serbest T4 düzeyi düşük, TSH düzeyi yüksek bir hastada aşikar hipotiroidi vardır. Sadece TSH yüksek ancak T4 ve T3 düzeyi normal ise buna subklinik hipotiroidi denir. Bu durum hafif derecede tiroid yetmezliğidir, ancak tedavi edilmesi gerekir.

**Antikorlar:** Anti tiroid peroxidase (anti mikrozomal) antikor, Anti tiroglobulin antikor en sık pozitif saptanlardır. Ayrıca primer hipotiroidide hastaların %12'den fazlasında anti-gastrik parietal hücre antikorları pozitif olabilir. Bu hastalarda pernisiyöz anemi gelişebilir.

Bu nedenle, riskli hastalar taranmalıdır. Bu hastalar: öncesinde tiroid hastalığı öyküsü, boyun bölgesine radyasyon, operasyon öyküsü olanlar, tiroid fonksiyonlarını etkileyebilecek ilaçlar kullananlardır.

## AYIRICI TANI

Tiroidit, ilçalar, İE, ötiroid hasta sendromu akılda tutulmalıdır.

**Tedavi:** Farklı nedenlerde olsa tedavi aynı şekildedir. Günlük doz (tiroksin sodyum) (1,6 µg/kg/day2)

Amaç: TSH'ni nedene bakmaksızın normal seviyeye indirmektir. Sağlıklı kişilerde -1,7 µg/kg/gün, yaşlılarda daha düşük doz -1,0 µg/kg/gün, levotiroksin dozu- 0,1-0,15 µg/gün, Çocuklarda ihtiyaç 4 µg/kg/gün'e kadar çıkabilir. LT4'ün günlük doz gereksinimi yaş, cins ve vücut ağırlığına göre değişmektedir.

Toplum çalışmalarında ileri yaşta TSH'nın arttığı, TSH üst sınırının 70-79 yaş için 6 mIU/L, >80 yaş için 7,5 mIU/L olduğu hatırlanmalı ve replasman dozu ayarlanırken bu eşik değerler göz önüne alınmalıdır.

Tedaviye başladıktan 6-8 hafta sonra, dozun uygun olup olmadığının değerlendirilmesi için, TSH düzeyine bakılmalıdır. Doz ayarlaması ile 6-8 haftalık periodlar ile yapılmalı. Doz artırmak gerekirse 12.5-25 µg/kg artışlar yapılmalıdır.

Hedeflenen aralığa ulaşıp stabilize olduktan sonra 6 ay-1 yıllık aralıklarla TSH takibi yapılmalıdır.

**Tedavi ve prognoz:** Subklinik hipotiroidi Tedavi edilmezse %5 hastada aşikar hipotiroidiye neden olur. Primer hipotiroidi takibinde TSH düzeyleri daha değerli sT4 ile birlikte istenmesi daha doğrudur. TSH'nin kararlı bir düzeye ulaşması için 4-6 haftalık süre geçmelidir. Takipte 6-8 hafta arayla TSH bakılmalıdır. Sekonder hipotiroidide ise takip sT4 ile yapılmalıdır. Normal aralığın üst 1/2-1/3'ü olacak şekildedir. Ayrıca hipotiroidili olguların önemli bir kısmına otoimmün tiroid hastalıkları söz konusu olduğu için otoimmün kökenli bazı hastalıklar, örneğin; Tip 1 diabetes mellitus, pernisiyöz anemi, Addison hastalığı, myastenia gravis, çölyak hastalığı, romatoid artrit, sistemik lupus eritematosus hipotiroidiye eşlik edebilir. Hastalarda bu durum göz önünde bulundurulmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. TEMD tiroid kılavuzu s: 85-95, 2020.
2. Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism: Prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement; 2014.
3. Thyroid. Thyroid disease: assessment and management, NICE guideline [NG145] Published: 20 November 2019.

# HİPERTİROİDİZM

Prof. Dr. Mine Adaş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Tirotoksikoz kaynağı ne olursa olsun dokuların yüksek miktarda tiroid hormonu ile karşılaşması sonucu ortaya çıkan tablodur. Eğer tiroid hormon fazlalığının sebebi tiroid bezinin aşırı hormon salgılaması ise bu duruma hipertiroidi denir. Hipertiroidi kadınlarda erkeklerden daha sık görülür (5:1 oranı). Yaklaşık %1,3 olan hipertiroidizmin genel prevalansı yaşlı kadınlarda %4 ila 5'e çıkmaktadır. Graves hastalığı en sık genç kadınlarda görülürken, toksik nodüler guatr yaşlı kadınlarda daha sık görülür.

Tirotoksikoz nedenleri, tiroid bezinde radyoaktif iyodun (RAI) normal/artmış tutulumu veya azalmış tutulumuna göre iki grup halinde incelenebilir.

## Normal/artmış RAI tutulumu ile ilişkili tirotoksikoz

- Graves hastalığı
- Toksik multinodüler guatr
- Toksik adenom
- Koryonik gonodotropin artışına bağlı nedenler
- Trofoblastik hastalıklar (koryokarsinom, mol hidatiform)
- Gestasyonel hipertiroidi
- TSH salgılayan hipofiz adenomu
- Tiroid hormon direnci

## Azalmış RAI tutulumu ile ilişkili tirotoksikoz

- Sessiz tiroidit
- Subakut tiroidit
- Amiodarona bağlı tiroidit
- Palpasyon tiroiditi
- İatrojenik tirotoksikoz
- Egzojen tiroid hormon kullanımı
- Struma ovarii
- Akut tiroidit
- Foliküler tiroid kanserinin yaygın metastazları

Klinik tablo tirotoksikoz sebebinden bağımsız olarak artmış tiroid hormonlarının metabolik ve sempatikomimetik etkilerine bağlı olarak ortaya çıkar. Bunlar: hiperaktivite, irritabilite, disfori, ısıya dayanıksızlık, terleme, çarpıntı, yorgunluk, güçsüzlük, kaşıntı, iştah artışına rağmen kilo kaybı, ishal, poliüri, oligomenore, libido kaybı, sinirlilik, anksiyete, ellerde titremedir.

Laboratuvarında hiperglisemi, glukozüri, hiperkalsemi, total ve LDL kolesterol düşüklüğü görülebilir. Deri terli ve incedir. Tirotoksikoz tanısı yüksek sT4 ve/veya sT3 değeri ile birlikte düşük TSH değerleri ile konur.

**Graves hastalığı:** Hipertiroidizm, guatr, göz hastalığı (orbitopati) ve bazen pretibial veya lokalize miksödem olarak adlandırılan bir dermopatiden oluşabilen otoimmün bir hastalıktır. Hipertiroidizm, Graves hastalığının en yaygın özelliğidir ve hemen hemen tüm hastaları etkiler. TSH reseptörünü aktive eden antikolar (TRAb) nedeni ile tiroid hormon sentezi ve salgılanması uyarılır, tiroid bezi büyür ve diffüz bir guatra neden olur. En sık 20-40 yaşlarında görülür ve kadın/erkek 5/1'dir. Tanıda TSH düşük iken sT4 ve sT3 artmıştır, tiroid otoantikoları TRAb ve AntiTPO pozitifdir ve tiroid sintigrafisinde diffüz guatr vardır.

**Toksik multinodüler guatr:** TMG hipertiroidinin en sık ikinci nedenidir. Yaşlılarda ve uzun süreli guatr olanlarda daha sıktır. Zaman içinde yavaş gelişir. Tiroid bezi nodüler olarak ele gelir. Sintigrafide sıcak ve normal alanlar görülür.

Toksik adenom: Hiperfonksiyone tek bir nodül vardır. Sintigrafide tek bir sıcak nodül olarak görülür. Tiroidin geri kalan dokusu supresedir.

**Subakut tiroidit:** De Quervain tiroiditi, granülomatöz tiroidit, dev hücreli tiroidit olarak ta adlandırılır. Daha çok kabakulak, koksaki, adenovirüs gibi viral nedenlere bağlı olduğu düşünülen inflamatuvar bir hastalıktır. Tirotoksikoz belirtileri ile birlikte klinikte ateş, keyifsizlik, çene ve kulağa vuran boyun ağrısı, ağrılı tiroid bezi vardır. Laboratuvarında sedimentasyon, CRP yüksek, TSH düşük, FT3 ve FT4 yüksek iken RAI uptake düşüktür. İlk başta hasarlanan dokudan kana geçen tiroid hormonları nedeni ile tirotoksik tablo varken sonraları hipotiroidi gelişir. Daha sonra tiroid bezinin tekrar hormon üretmeye başlaması ile ötiroidi sağlanır. Bazen hipotiroidi kalıcı olabilir. Subakut tiroidit tekrarlayıcı olabilir.

**Amiodarona bağlı tirotoksikoz:** Amiodaron, yaygın olarak kullanılan ve ağırlığının %37'si kadar iyot içeren antiaritmik bir ilaçtır. Yağ dokusu, myokard, karaciğer, akciğerde depolanır. Yarı-ömrü 50 gündür. İki farklı klinik tabloya yol açar. Aşırı iyoda bağlı tirotoksikoz (tip 1) ve inflamasyon, depolanan hormonların yıkım sonucu kana salınımı ile ortaya çıkan amiodarona bağlı

tiroidit (tip 2). Tiroid kan akımı tip 1 de artmış tip 2 de azalmıştır. Hastaların bir kısmında sınıflandırma yapılamaz. Böyle bir durumda her iki tipin bir arada olduğu kabul edilebilir

**İatrojenik tirotoksikoz:** Psikolojik rahatsızlık nedeni ile dışarıdan aşırı miktarda tiroid hormonu alma durumudur. Kilo kontrolü amaçlı tiroid hormonu alma da olabilir. Daha çok kadınlarda ve sağlık çalışanlarında görülür. Tirotoksik belirti ve bulgular vardır. Tanıda Tg düşüklüğü destekleyici bir bulgudur.

**Struma ovarii:** Tiroid dokusu içeren over teratomudur. Tüm vücut taramada boyunda RAIU düşüktür, pelviste RAI tutulumu gözlenir.

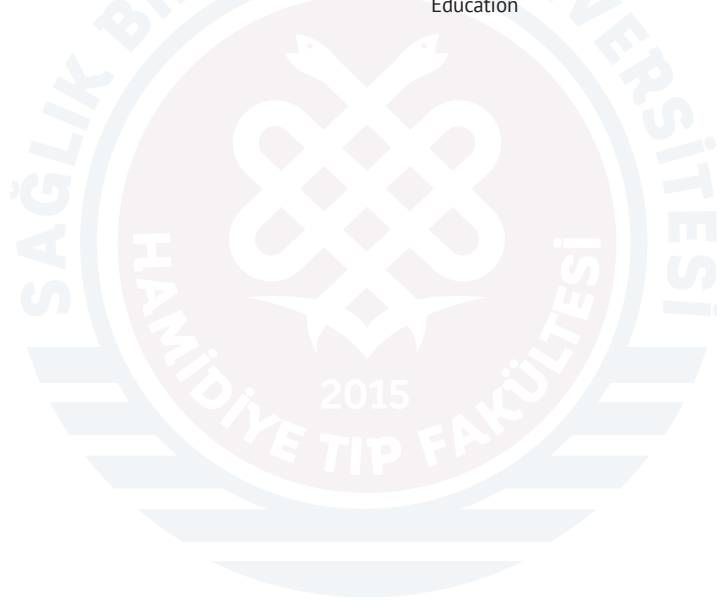
**Tirotoksik kriz:** Tiroid fırtınası olarak ta adlandırılır. Acil tedavi gerektiren, mortalite riski taşıyan endokrinolojik aciller içinde yer alır. Tiroid krizinde belirti ve bulgular daha abartılı düzeydedir. Ateş, bulantı, kusma, şuur bulanıklığı gibi bulgu ve belirtiler tabloya eklenebilir. Tirotoksikozun ağırlaşmasına, tiroid krizi veya kriz tehdidine dönüşmesine genellikle ko- laylaştırıcı

bir faktör yol açar (enfeksiyonlar, diyabetik ketoasidoz, miyokard infarktüsü, cerrahi, travma, SVO, pulmoner tromboembolizm, doğum).

**Subklinik hipertiroidi:** Subklinik hipertiroidi, serum tiroid hormonları (sT3 ve sT4) normal düzeyde iken, TSH'nin baskılı olduğu durumu ifade eden biyokimyasal bir tanımlamadır. Hastaların bir kısmı aşikar hipertiroidiye ilerlerken (%0,5-7), bir kısmı da normal TSH seviyelerine döner (%5-12). Genellikle asemptomatiktir. Postmenopozal osteoporoz, infertilite öyküsü, konjestif kalp yetmezliği, atrial fibrilasyonu olan hastalarda tedavi edilmesi önem taşır.

## KAYNAKLAR

1. Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2020. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
2. www.uptodate-2021
3. Harrison's Principal of Internal Medicine, 20th edition, 2018, McGraw-Hill Education



# ADRENOKORTİKAL YETMEZLİK

Prof. Dr. Mutlu Niyazoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

## GİRİŞ VE TANIM

Adrenal bez steroid hormon sentezinden sorumlu olup başlıca sentezlediği hormonlar; kortizol, androjenler ve aldosterondur. Her bir katmanında bir steroid hormonu sentez edilmektedir. Adrenal bezde sırasıyla zona glomerulosada aldosteron, zona fasciculatada kortizol ve zona reticulariste androjenler dehidroandrostenedion-(DHEA) ve dehidroandrostenedionsulfat (DHEAS) sentezlenmektedir. Herhangi bir nedenle adrenal bezin fonksiyonunda gelişen bozukluklar bu hormonların eksiklikleri ile ilişkili klinik tablolara yol açmaktadır.

Hipofiz bezinden salgılanan adrenokortikotropik hormon (ACTH) adrenal bezde zona fasciculataya etki ederek kortizol sentezini uyarmaktadır. Diğer yandan ACTH'nin aldosteron sentezi üzerine etkisi yoktur.

Adrenal bezden kaynaklanan hasarlarda adrenal bezin her üç tabakasındaki hormon eksikliklerini (kortizol, aldosteron ve DHEAS) ve bu eksikliklerin oluşturduğu sonuçları görmekteyiz. Bu klinik tabloya, hasar adrenal bezin kendisinde olduğu için "Primer Adrenal Yetmezlik" denmektedir. Tablo hızlı gelişti ise "akut", zaman içinde daha yavaş gelişti ise "kronik" olarak da adlandırılmaktadır.

Eğer hipofizde ACTH salınımını engelleyen bir hasar var ise, ACTH yetersiz kalacağından adrenal bezden kortizol salınımı da yetersiz olacaktır. Bu duruma ise "Sekonder Adrenal Yetmezlik" denmektedir. Dikkat edilecek nokta, sekonder adrenal yetmezlikte kortizol salınımı azalırken, bu durumdan mineralokortikoid yani aldosteron salgısı etkilenmemektedir. Bu da oluşan kliniği etkilemektedir. Uzun süreli steroid içerikli ilaçların egzojen kullanımı hipofizden ACTH salgısını baskılayacağından, bu ilaçların aniden kesilmesi de sekonder adrenal yetmezliğe sebep olmaktadır.

## EPİDEMİYOLOJİ

Adrenal yetmezliğin dünyada en sık nedeni otoimmün adrenal hasardır. Tüberkülozun hala sık görüldüğü bölgelerde tüberküloz da adrenal yetmezliğe sıklıkla sebep olmaktadır.

## ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Primer adrenal yetmezlik sebepleri

- Otoimmün
- Enfeksiyon
  - \*Tüberküloz
  - \*Fungal
  - \*HIV (CMV, MAC)
- Adrenolökodistrofi
- Bilateral adrenaektomi
- Bilateral adrenal metastaz
- Bilateral adrenal infiltrasyon nedenleri
  - \*Amiloidoz
  - \*Lenfoma
  - \*Hemakromatozis
- İlaçlar
  - \*Antikoagulanlar
  - \*Tirozin kinaz inhibitörü
  - \*Ketokanazol
  - \*Aminoglutemid
- Hemorajik infarkt yapan nedenler
  - \*Primer antifosfolipid sendromu
  - \*Heparin, warfarin
  - \*Psödomonas, meningokoksemi

## KLİNİK

### Akut Primer Adrenal Yetmezlikte Klinik

Adrenal yetmezliğin semptom ve bulguları mineralokortikoid aktivitenin korunup korunmadığına ve stres düzeyine göre değişmektedir.

Akut adrenal yetmezlikte mineralokortikoid aktivite yetersizliği klinik tabloya hakimdir. En belirgin bulgu şok ve buna bağlı görülen hipotansiyondur, ancak hastalarda iştahsızlık, bulantı kusma, karın ağrısı, güçsüzlük, halsizlik, ateş, konfüzyon ve koma gibi spesifik olmayan bulgular da görülebilir. Mineralokortikoid eksikliğine bağlı olarak kandaki potasyum düzeyi yükselir.

### Kronik Primer Adrenal Yetmezlikte Klinik

Kronik adrenal yetmezlikte mineralokortikoid aktivite yetersizliğine ek olarak kortizol ve androjen eksiklik bulguları da görülmektedir.

Tablo 1'de primer adrenal yetmezlik kliniği tanımlanmıştır.

Tablo 1. Primer adrenal yetmezlik kliniği	
Akut primer adrenal yetmezlik	Kronik primer adrenal yetmezlik
Mineralokortikoid aktivite yetersizliği	Mineralokortikoid aktivite yetersizliği
Şok: Hipotasyon ve taşikardi İştahsızlık Bulantı Kusma Karın ağrısı Güçsüzlük Halsizlik Ateş Konfüzyon Koma Hiponatremi Hiperkalemi Metabolik asidoz	Şok: Hipotasyon ve taşikardi İştahsızlık Bulantı Kusma Karın ağrısı Güçsüzlük Halsizlik Ateş Konfüzyon Koma Hiponatremi Hiperkalemi Metabolik asidoz Kilo kaybı Diyare/konstipasyon

### Sekonder Adrenal Yetmezlikte Klinik

Klinik primer adrenal yetmezliğe benzer. Ancak hiperpigmentasyon görülmez. Mineralokortikoid aktivitesi korunduğu için dehidratasyon ve hiperkalemi de izlenmez. Diğer yandan hipoglisemi daha siktir.

### LABORATUVAR BULGULARI

Adrenal yetmezlik tanısında ilk basamak test sabah 08:00 kortizol düzeyidir. Buna göre sabah 08:00'da bakılan kortizol düzeyi düşük ise adrenal yetmezlik tanısı konur.

Arada kalınan durumlarda ACTH uyarı testi sonrası kortizol düzeyi bakılır ve uyarılmasına rağmen kortizol düzeyi düşük saptanırsa adrenal yetmezlik tanısı konur.

Adrenal yetmezlik tanısı konduktan sonra eşlik eden kan şekeri ve elektrolit bozuklukları değerlendirilmelidir. Adrenal yetmezlikte beklenen bozukluklar şu şekildedir:

- Hiponatremi
- Hiperpotasemi
- Hipoglisemi

Adrenal yetmezlik tanısı konulan hastada altta yatan nedene yönelik araştırma yapmak gerekir. Bu nedenle ek olarak:

- Enfeksiyon, kanama, infiltrasyon veya metastazı tanımlamaya yönelik batin bilgisayarlı tomografi çekilir.

- Tüberküloz şüphesi varsa akciğer grafisi ve PPD ile hasta tetkik edilir.

- Antikoagulan alan hastada adrenal hemoraji varsa: Antifosfolipid antikorların düzeylerine bakılır.

- Otoimmün adrenal yetmezlik tanısı için ise diğer nedenlerin dışlanması sağlanır ve Anti-21-hidroksilaz antikoruna bakılır.

### TEDAVİ VE PROGNOZ

#### Akut Adrenal Yetmezlik-Adrenal Kriz Tedavisi

Adrenal kriz akut adrenal yetmezlik tablosunu tanımlamaktadır. Sıklıkla primer adrenal yetmezliğine bağlı olarak gelişir ve hayati tehlikesi olan bir durumdur, acil tedavisi gerekir. Primer adrenal yetmezlikli hastalarda adrenal krizin majör bulguları mineralokortikoid eksikliğine bağlı oluşan volüm azlığı ve hipotansiyondur.

Adrenal kriz ile prezente olan olgularda tedavi tanı için geciktirilmemeli, kan örnekleri alınır alınmaz tedaviye sonuçlar beklenmeden ve vakit kaybetmeden başlanmalıdır. Hipotansiyon ve volüm kaybı edeniyle iv izotonik infüzyonu başlanmalıdır. Kortizol yetersizliği nedeniyle de steroid replasmanı yine vakit kaybetmeden başlanır. Mineralokortikoid tedavisinin etkileri geç görmeye başladığından akut tedavide acilen gerekli değildir. Bununla birlikte adrenal yetmezliğe bağlı gelişen ekletrolit ve kan şekeri düzeyindeki bozukluklara da müdahale edilir ve altta yatabilecek enfeksiyon gibi olası nedenlerin tedavisi de nedenler netleşinceye kadar sağlanır.

#### Kronik Adrenal Yetmezlik Tedavisi

Kronik adrenal yetmezlik durumunda kortizol replasmanı için özellikle kısa etkili steroidler bölünmüş dozlarda önerilir. Tercih edilen ajan genellikle hidrokortizondur. Dikkat edilecek husus enfeksiyon, cerrahi veya araya girebilecek diğer hastalıklardan kaynaklanan stres durumlarında hastanın ihtiyaç duyacağı kortizol dozunun daha yüksek olacağıdır.

Mineralokortikoid replasmanı ise fludrokortizon ile sağlanır. Fludrokortizon kullanımında tansiyon ve serum elektrolit düzeylerini, özellikle potasyumu, yakından takip etmek gereklidir.

### KAYNAKLAR

1. Arlt W. Disorders of adrenal cortex. In (:) Jameson, JL. Harrison's endocrinology 4th edition. New York: McGraw Hill Education Medical. 2017: 107-136.
2. <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-adrenal-insufficiency-in-adults>



# SEKONDER HİPERTANSİYON

Prof. Dr. Mine Adaş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Hipertansiyonu olan hastaların çoğunda, altta yatan ve tanımlanabilir bir nedeni olmayan esansiyel hipertansiyon mevcuttur. Ancak hastaların %10'unda hipertansiyonun tanımlanabilir bir ikincil nedeni vardır yani hipertansiyon bir başka hastalığın klinik bulgusu olarak ortaya çıkmaktadır. Altta yatan bu hastalık bulunup, tedavi edilince kan basıncı yüksekliği düzelebilir ya da uygun farmakoterapi ile kontrol altına alınabilir.

Sekonder hipertansiyon nedenleri:

## A. Renal nedenler:

- 1- Kronik böbrek hastalığı
- 2- Kronik piyelonefrit
- 3- Akut ve kronik glomerülonefrit
- 4- Polikistik böbrek hastalığı
- 5- Renal arter darlığı
- 6- Arteriolar nefroskleroz
- 7- Diyabetik nefropati
- 8- Renin salgılayan tümörler

## B. Endokrin nedenler:

- 1- Oral kontraseptifler
- 2- Adrenokortikal hiperfonksiyon
- 3- Cushing sendromu
- 4- Primer hiperaldosteronizm
- 5- Konjenital adrenal hiperplazi ( $17\alpha$  hidroksilaz ve  $11\beta$  hidroksilaz eksikliği)
- 6- Feokromositoma
- 7- Akromegali
- 8- Hipotiroidi, hipertiroidi
- 9- Hiperparatiroidi
- 10- Uyku - apne sendromu
- 11- Nörolojik nedenler
- 12- Aort koarktasyonu

## Kimlerde sekonder hipertansiyon araştırılmalıdır?

- 1- Ciddi veya dirençli hipertansiyonu olanlar (Biri diüretik olmak üzere, üç farklı sınıftan anti-hipertansif ilacı maksimum terapötik dozda, 4-8 hafta alınmasına rağmen, hedef değerlerde kan basıncı olmaması)
- 2- Tedaviyle regüle seyreden kan basıncında ani yükselmeleri olan hastalar.

3- Ailede hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar gibi risk faktörleri ve obezitesi olmayıp 30 yaşından önce hipertansiyonu ortaya çıkan hastalar.

4- Puberteden önce hipertansiyon gelişen hastalar.

5- Malign veya ciddi hipertansiyona eşlik eden retinal hemoraji, papilödem, kalp yetmezliği, nörolojik bozukluklar, akut böbrek yetmezliği gibi son organ hasarının olduğu hastalar.

6- Anjiyotensin konverting enzim (ACE) inhibitörü veya ARB kullanımı sonrası kreatinin değerlerinde ciddi yükselme olan hastalar.

7- Sekonder etiyoloji lere ait klinik ve laboratuvar bulgusu olan hastalar.

Primer hipertansiyonu olan hastalarda detaylı laboratuvar testleri genellikle gerekmediğinden bu hastalar nispeten sınırlı bir değerlendirmeye tabi tutulurlar. Buna karşılık, sekonder hipertansiyon düşünülen hastalar daha kapsamlı bir değerlendirmeye tabi tutulmalıdır. Sekonder hipertansiyon varlığında altta yatan hastalığın tedavisi kan basıncının kısmen veya tamamen düzelmesini sağlayabilir.

Renovasküler hipertansiyon: Ana renal arter veya segmental dallarındaki darlıklar nedeni ile ortaya çıkar.

Etiyoloji:

- Aterosklerotik plaklar - genellikle yaşlı erkek hastalar
- Fibromusküler displazi - genellikle genç, kadın hastalar

## Nadir nedenler:

- Renal transplantasyon
- Nekrotizan vaskülit
- IV ilaç alışkanlığı
- Renal arter embolisi
- Aort disseksiyonu veya koarktasyonu
- Renal arter anevrizması

## Renovasküler hipertansiyon için spesifik bulgular:

- ACE inhibitörü başlandıktan sonra 1 hafta içinde serum kreatinininde %50'den fazla açıklanamayan akut ve sürekli artış olması.
- Ciddi hipertansiyon ile birlikte açıklanamayan böbrek atrofisi veya renal boyutlarda asimetri varlığı.

- Ciddi hipertansiyon ile birlikte renal fonksiyonlarının azalma ve tekrarlayan akut akciğer ödemi veya inatçı kalp yetmezliği ataklarının olması.
- Ciddi hipertansiyon ile birlikte batında tek tarafa lateralize sistolo-diastolik üfürüm olması.

#### Renovasküler hipertansiyon tanısında kullanılan testler:

- Doppler ultrasonografi
- Bilgisayarlı tomografik anjiyografi
- Manyetik rezonans anjiyografi

Bu testlerde hala klinik şüphe yüksek kalıyorsa konvansiyonel renal anjiyografi yapılır.

Renal arter darlığına bağlı hipertansiyonda darlık olan renal arter anjiyoplasti veya by-pass ile açılır.

Adrenal bezlerden salgılanan aldosteron, 11-deoksikortikosteron ve kortizolün mineralokortikoid aktivitesi vardır. Kan basıncı düşmesinde böbrekten salgılanan renin, anjiyotensinojeni anjiyotensin-1'e çevirir. Anjiyotensin-1'de ACE ile anjiyotensin-2'ye dönerek böbrek üstünden aldosteron salınımını uyarır. Aldosteron su ve tuz tutarak tansiyonu artırır.

Primer Hiperaldosteronizm (Conn sendromu): Adrenal bez kaynaklı aşırı aldosteron salınımına bağlı durumdur. Adrenal bez dışı nedenli aşırı aldosteron salınımı sekonder hiperaldosteronizmdir. Primer hiperaldosteronizmin en sık nedeni aldosteron salgılayan adrenal adenomdur. Bunun dışında bilateral adrenal hiperplazi, glukokortikoid ile iyileştirilebilen hiperaldosteronizm ve aldosteron salgılayan kanserler diğer nedenlerdir. Hem primer hem sekonder hiperaldosteronizmde kan basıncı ve aldosteron yüksek, potasyum düşük iken primer hiperaldosteronizmde renin düzeyi baskılı ancak sekonder aldosteronizmde renin düzeyi yüksektir. Klinikte hipertansiyon ve hipopotasemiye ait semptomlar görülebilir. Ancak her hastada hipopotasemi beklenmez.

- Hipertansiyon ile birlikte hipokalemi varlığı
- Ciddi ya da dirençli hipertansiyon
- Adrenal insidentaloması olan olgular
- Ailesinde 40 yaş öncesinde HT ya da serebrovasküler olay öyküsü olan hipertansif bireyler
- Primer hiperaldosteronizmli bireylerin birinci derece yakını olanlarda primer hiperaldosteronizm düşünülüp araştırılmalıdır. Tarama testi olarak en uygun yaklaşım plazma aldosteron düzeyi (ng/dL) ve plazma renin aktivitesinin (ng/mL/saat) ölçülerek Aldosteron/PRA oranının hesaplanmasıdır. Bu oranın >20 olması ileri inceleme gerektirir. Testin yapılması sırasında RAA sistemini etkileyebilecek ilaçlar en az 6 hafta öncesinden (ACEi, ARB, aldosteron antagonistleri ve B blokerler) mümkünse kesilmelidir. Ancak bu ilaçların kullanımı altında çıkacak pozitif sonuç daha da anlamlı olacaktır. Oral sodyum yükleme testi, salin infüzyon testi, fludrokortizon baskılama testi, kaptopril testi ve gerekli olgularda adrenal venöz örnekleme ile tanı doğrulanır.

Görüntüleme tercih edilen yöntem adrenal bezin tomografi ile incelenmesidir. Tedavide neden adrenal adenom ise tek taraflı adrenalectomi uygulanır. İdiyopatik hiperaldosteronizm ve bilateral hiperplazi ise medikal tedavi ile mineralokortikoid reseptör antagonistleri spironolakton veya eplerenone verilerek tedavi edilir.

Feokromositoma: Kromafin dokudan köken alan nöroendokrin tümörlerdir. Adrenal medulla kaynaklı hipertansiyon nedenidir. Hipertansiyon en sık ratlanan bulgudur. Terleme, çarpıntı, baş ağrısı hipertansiyonla birlikte olduğunda feokromositoma düşünülmelidir. Bazı hastalarda ekstrasellüler volüm azalması, uzamış katekolamin uyarısı nedeni ile postural reflektör kaybı ve tümörden vazodilatör bir peptid olan adrenomedullin salınımına bağlı olarak hipotansiyon da görülebilir. Feokromositoma MEN 2A, MEN 2B, Von Recklinghausen's sendromu, Von Hippel-Lindau gibi genetik sendromların bir bulgusu olarak ta görülebilir. Tanıda kan ve idrar katekolaminleri (epinefrin, norepinefrin, dopamine) ve metanefrinlerinin (metanefrin, normetanefrin) ölçümü önemlidir. Feokromositoma tanısı biyokimyasal olarak konulduktan sonra anatomik lokalizasyon için bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme kullanılır. Fonksiyonel görüntüleme için en sık tercih edilen metaiodobenzilguanidin (131I-MIBG ve 123I-MIBG) sintigrafileri ve pozitron emisyon tomografi yöntemleridir. Feokromositomada temel tedavi tümörün cerrahi olarak çıkarılmasıdır. Cerrahi öncesi hastanın hazırlanması önemlidir. Bu preoperatif tedavinin amacı kan basıncı, kalp hızı, kan volümü ve diğer organ fonksiyonlarının normaleştirilmesidir. Böylece hasta anestezi veya cerrahinin neden olabileceği katekolamin krizinden korunmuş olur. Kan basıncı kontrolü için fenoksibenzemin ( $\alpha$ -adrenerjik blokaj), prazosin, doksazosin, terazosin (selektif  $\alpha$ -1 blokaj), kalsiyum kanal blokerleri kullanılabilir. Yeterli  $\alpha$  blokaj sağlandıktan sonra taşikardi ve aritmiler için  $\alpha$ -bloker tedavi eklenir. Aşırı katekolamin etkisiyle oluşan hipovolemi için serum fizyolojik verilerek intravasküler volüm artırılır. Hidrasyonla  $\alpha$ -blokerlere bağlı postural hipotansiyon önlenir. Katekolamin fazlalığının neden olduğu vazokonstriktör etki operasyon sonrası ortadan kalkacağı için, cerrahi öncesinde olduğu gibi cerrahi sonrası da sıvı ihtiyacı artmıştır. Cerrahi sonrası pek çok hastada antihipertansif ihtiyacı ortadan kalkar. Ancak hastalar yaşam boyu izlenmelidir.

#### KAYNAKLAR

1. Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2019, sayfa 17-19. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
2. www.uptodate-2021
3. Harrison's Principal of Internal Medicine, 20th edition, 2018, McGraw-Hill Education 1890-1910

# HİPOGLİSEMİ

Doç. Dr. Sema Çiftçi

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Bozuklukları Kliniği, İstanbul, Türkiye

## GİRİŞ VE TANIM

Plazma glukoz düzeylerinde semptom oluşturacak düzeyde düşme ile karakterize durumdur. Düşük glukoz düzeyleri, semptomların oluşması ve şeker alınması ile şikayetlerde düzelme Whipple triyadı olarak tanımlanır.

## EPİDEMİYOLOJİ

Sıklığı ile ilgili kesin bir şey söylemek zordur, çünkü hastanın şikayet hissettiği düzeyler oldukça farklıdır, tüm olgular bildirilmiyor ve tanı koymak güçtür. Semptomatik olgularda sıklığı %5-10 iken, bu oran diyabetiklerde %50'lere kadar çıkabiliyor ve özellikle acile başvurularda en sık hipoglisemi nedenidir.

## ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Normalde hipoglisemiye karşı ilk yanıt insülin düzeylerindeki düşmedir. Ardından artan glukagon düzeyleri ile sekonder defans, epinefrin artışı ile de tersiyer defans oluşur. Büyüme hormonu ve kortizol artışı ise uzamış hipoglisemiye karşı oluşan defanstır. Tüm bu mekanizmalarla normalde kan şekeri düşmez. Bunların herhangi birindeki bir bozukluk hipoglisemiye neden olur.

## PATOLOJİ

Başlıca açlık ve tokluk hipoglisemileri olarak sınıflayabiliriz.

**a. Açlık hipoglisemisi:** Sabah öğün atlandığında ya da yemekten en az 5 saat sonra görülen hipoglisemidir. İlaçlar, non-b-hücre tümörleri, b-hücresi tümörleri\* (insülinoma/nesidioblastozis), adrenal yetmezlik\*, insülin otoantikorları\*, insülin reseptör otoantikorları, büyüme hormonu, glukagon, epinefrin gibi hormonal eksiklikler, kardiyak hepatik, renal yetmezlik gibi kritik hastalıklar, karbonhidrat metabolizması enzim defektleri, sepsis ve uzamış açlık, malnütrisyon nedeniyle oluşabilir.

**b. Tokluk hipoglisemisi:** Yemekten 2-4 saat sonra gelişen hipoglisemidir. Aşırı beslenme, bozulmuş glikoz toleransı, idiyopatik ve b-hücresi tümörleri\* (insülinoma/nesidioblastozis),

adrenal yetmezlik\*, insülin otoantikorları\* nedeniyle oluşabilir. Yukarıda da görüldüğü gibi b-hücresi tümörleri\* (insülinoma/nesidioblastozis), adrenal yetmezlik\*, insülin otoantikorları\* ile hem açlık hem de tokluk hipoglisemileri görülebilir.

## KLİNİK

Normalde kişide kan şekeri <55 mg/dL olunca semptomlar başlar. Hipogliseminin adrenerjik semptomları çarpıntı, terleme, sinirlilik, paresteziler, açlık hissi, bulantı kusma gibi semptomlar iken, nöroglukopenik semptomlar ise baş ağrısı, yorgunluk, algıda yavaşlama, bulanık ve çift görme, davranış bozuklukları, hipotermi, amnez, konfüzyon, konvülsiyon, koma ve nihayetinde ölümdür.

## RADYOLOJİ

Hipogliseminin en önemli nedeni olan insülinomada radyoloji çok önemlidir. Pankreasa yönelik bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme, endoskopik ultrasonografi, intraoperatif ultrasonografi, Ga68 sintigrafisi ve arteriyografi tümör lokalizasyonunda kullanılır.

Laboratuvar Bulguları

İnsülinoma tanısı için hastaya uzamış açlık testi yapılır ve kriterler şu şekildedir;

- Whipple triadı oluştuğunda/semptomatik hastada;
- Kan glukoz düzeyi <55 mg/dL
- Plazma insülin >3 mU/mL
- C peptid >0,6 ng/mL
- Proinsülin >5 pmol/L
- İnsülin/gluk >0,3 (artık kullanımı önerilmiyor)

## AYIRICI TANI

Etiyolojiye yönelik ayırıcı tanı tablosu aşağıdaki gibidir.

Semptom ± bulgu	Yok	Var	Var	Var	Var	Var	Var
Glukoz (mg/dL)	<55	<55	<55	<55	<55	<55	<55
İnsülin (μU/mL)	<3	>>3	≥3	≥3	>>3	<3	<3
C-peptid (mmol/L)	<0,2	<0,2	≥0,2	≥0,2	>>0,2	<0,2	<0,2
Proinsülin (pmol/L)	<5	<5	≥5	≥5	>>5	<5	<5
βOHB (mmol/L)	>2,7	≤2,7	≤2,7	≤2,7	≤2,7	≤2,7	>2,7
Glukagon sonrası glukoz artışı	<25	>25	>25	>25	>25	>25	<25
OAD düzeyi	yok	yok	yok	Var	yok	yok	yok
İnsülin antikor	yok	Neg (poz)	Neg	Neg	Poz	Neg	Neg
Olası tanı	Normal	Ekzojen insülin	İnsülinoma NIPHS PGBH	OAD	Oto immün	IGF	İnsülin (veya IGF) aracılıklı olmayan

## TEDAVİ VE PROGNOZ

Hipoglisemik hastada önce şuur açıksa oral olarak, kapalı ise %20-50 Dextroz ile kan şekeri yükseltilmelidir. Kronik hipoglisemide sık aralıklarla karbonhidrattan zengin beslenme verilir. İnsülinomada primer tedavi cerrahidir ve prognoz iyidir. Soliter tümörde genelde kür elde edilir. Kür sağlanamayan ya da lokalize edilemeyen olgularda diazoksid, somatostatin analogları, verapamil verilebilir. Karsinomlar da ise kemoterapi uygundur.

## KAYNAKLAR

1 Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, Service FJ; Endocrine Society. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94:709-728.

2. Dauben L, Simon MC, Strassburger K, Burkart V, Weber KS, Schinner S, Roden M, Müssig K. Comparison of the diagnostic accuracy of the current guidelines for detecting insulinoma. Eur J Endocrinol. 2019;180:381-386.
3. Non-Diabetic Hypoglycemia.
4. Bansal N, Weinstock RS. 2020 May 20. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, de Herder WW, Dhatariya K, Dungan K, Hofland J, Kalra S, Kalsas G, Kapoor N, Koch C, Kopp P, Korbonits M, Kovacs CS, Kuohung W, Laferrère B, Levy M, McGee EA, McLachlan R, New M, Purnell J, Sahay R, Shah AS, Singer F, Sperling MA, Stratakis CA, Trencé DL, Wilson DP, editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
5. Mathew P, Thoppil D. Hypoglycemia. 2022 Dec 26. In: StatPearls [Internet].

# OBEZİTE (ENDOJEN-EKSOJEN)

Prof. Dr. Esra Hatipoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Endokrinoloji ve Diyabet Kliniği, İstanbul, Türkiye

İstemsiz kilo artışının sebep olduğu obezite tüm dünyada önde gelen kronik hastalıklar arasında yer almaktadır. İç organlarda veya vücutta yaygın veya lokal aşırı yağ birikiminin sebep olduğu obezite beraberinde artmış bir çok riski de getirmektedir. Bu nedenle henüz bir komplikasyon gelişmemiş olsa da obezitenin saptanması ve mümkün olduğunca erken tedavi edilmesi önemlidir.

## Obezite Tanımı

Vücut kitle indeksi (VKİ) = kilo (kg)/(boy)<sup>2</sup>(mt)

- Normal kilo-VKİ  $\geq 18,5$ -24,9 kg/m<sup>2</sup>
- Fazla kilolu-VKİ  $\geq 25$ -29,9 kg/m<sup>2</sup>
- Obezite-VKİ  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>

## Obezite Sınıflama

Evre 1-VKİ: 30-34,9 kg/m<sup>2</sup>

Evre 2-VKİ: 35-39,9 kg/m<sup>2</sup>

Evre 3-VKİ:  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>

## OBEZİTE ETİYOLOJİSİ

### 1. İyatrojenik

- I. İlaçlar
- II. Hipotalamik cerrahi

### 2. Diyet

- I. Sık yeme
- II. Yüksek yağlı diyetler
- III. Fazla yeme

### 3. Nöroendokrin obezite

- I. Hipotalamik obezite
- II. Cushing sendromu
- III. Polikistik over sendromu
- IV. Hipogonadizm
- V. GH eksikliği
- VI. Psödohipoparatiroidi

### 4. Sosyal ve davranışsal faktörler

- I. Sosyo-ekonomik düzey

- II. Etnik
- III. Psikolojik
- IV. Gece yeme

### 5. Sedaranter yaşam

- I. İnaktivite
- II. Yaşlanma

### 6. Genetik bozukluklar

- I. Leptin eksikliği/disfonksiyonu/reseptör bozukluğu
- II. Bardet-Biedl sendromu
- III. Prader-Willi sendromu
- IV. Beckwith-Wiedemann

### Kilo Artışı Yapan İlaçlar

- Glukokortikoidler
- Diyabet ilaçları (insülin, sulfonilüreler, thiazolidionlar)
- 1. ve 2. jenerasyon antipsikotikler (thioridazine, risperidone, olanzapine, clozapine, quetiapine)
- Nörolojik ajanlar (carbamazepine, gabapentin, lithium, valproate)
- Antihistaminikler (cyproheptadine)
- Antidepressanlar (paroxetine, citalopram, amitriptyline, nortriptyline, imipramine, mirtazapine)
- Hormonal ajanlar (medroxyprogesterone)
- Beta-blokerler (propranolol)
- Alfa-blokerler (terazosin)

### Obezite İlişkili Komplikasyonlar

1. Mortalite artışı
2. Tip 2 diyabet
3. Metabolik sendrom
4. Dislipidemi
5. Hipertansiyon
6. Kalp hastalığı
7. Artmış venöz tromboz riski
8. İnme
9. Maligniteler
10. Uyku apnesi
11. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı
12. Osteoartroz



### **Diğer Obezite Tanımları**

Total vücut kilo artışının yanı sıra abdomende biriken yağ miktarı da artmış metabolik sendrom, tip 2 diyabet, hipertansiyon ve kalp hastalığı riski ile ilişkilidir. Abdominal obezite bel-kalça oranı ölçülerek tanımlanır, ancak sıklıkla superior iliyak krest düzeyinden alınan bir bel çevresi ölçümü de yeterlidir. Bel çevresinin erkeklerde  $\geq 102$  cm ve kadınlarda  $\geq 88$  cm olması abdominal obezite olarak tanımlanır. Kol ve bacak gibi ekstremitelerde yağ birikimi olmadan abdomende ileri düzeyde yağ birikimi "santral obezite" olarak adlandırılır ve artmış kardiyometabolik risk ile ilişkilidir.

### **Obez Hastanın Değerlendirilmesi**

#### **1. Anamnez**

I. Etiyoloji?

II. Kolaylaştırıcı faktörler?

#### **2. Fizik muayene**

I. Sistemik muayene

II. Boy-kilo-bel çevresi

#### **3. Laboratuvar**

I. Açlık kan şekeri

II. HbA1c

III. TSH

IV. Karaciğer enzimleri

V. Lipidler

VI. Spesifik nedene yönelik tetkikler

### **Obezite Tedavisi**

Obez hastalarda %5'lik kilo kaybı bile sağlık açısından faydaya sebep olabilmektedir. Sadece yaşam şartlarının düzenlenmesi ile %5-7'lik kilo kaybı sağlanabilmektedir. Obezite tedavisinde hedef %5-10 kilo kaybının sağlanmasıdır İlk olarak 6 ay diyet tedavisi uygundur. Bu süreçte hem kilo verilmesini kolaylaştırmak hem de ulaşılan kilonun idamesi için egzersiz ile diyet tedavisinin kombinasyonu önemlidir.

Seçili olgularda medikal ve/veya cerrahi tedavi seçenekleri denenebilir.

### **Medikal Tedavi Kimlere Uygun?**

- VKİ  $> 30$  kg/m<sup>2</sup> olan, veya
- VKİ: 27-29,9 kg/m<sup>2</sup>+ kilo ilişkili komplikasyonu olan ve
- Üç-altı ay diyet ve egzersiz tedavisine rağmen %5 kilo kaybı sağlanamayan olgular.

### **Medikal Tedavi Seçenekleri**

#### **Glucagon like peptide-1 (GLP-1) analogları**

Bu grupta yer alan semaglutid ve liraglutid obezite tedavisinde kullanılabilir.

### **GLP-1 analoglarının etkileri:**

- Glukoza bağlı pankreatik insülin salgısını artırır.
- Glukagon sekresyonunu baskırlar.
- Gastrik boşalmayı yavaşlatırlar
- Hipotalamusda doyumluk merkezini uyararak tokluk hissi sağlarlar.

### **GLP-1 analoglarının yan etkileri:**

- Bulantı, kusma
- Diyare
- Pankreatit
- Kolelitiyazis

GLP-1 analogları pankreatit öyküsü olan, kendisi veya ailesinde medüller tiroid kanseri/MEN 2 öyküsü olan olgularda kontrendikedir.

### **Orlistat**

Pankreatik lipazı inaktive ederek barsaktan yağ emilimini engeller.

### **Yan etkileri:**

- Karında guruldama/krampt
- Steatore
- Fekal inkontinans
- Flatus
- Yağda eriyen vitamin eksiklikleri
- Ürolitiyazis (oksalat taşı)
- Kolelitiyazis
- Karaciğer hasarı

Orlistat kronik malabsorpsiyon, kolelitiyazis ve kalsiyum-oksalat taş öyküsü olan olgularda kontrendikedir.

### **Cerrahi Tedavi Kimlere Uygun?**

- VKİ  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>: Komorbiditen bağımsız
- VKİ: 30-34,9 kg/m<sup>2</sup> ve komorbiditesi bulunan olgular:
- Tip 2 diyabet
- Obstrüktif uyku apne
- Hipertansiyon
- Hiperlipidemi
- Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı
- Artroz
- Tromboz
- Şiddetli idrar inkontinansı

### **KAYNAKLAR**

1. [https://www.uptodate.com/contents/obesity-in-adults-overview-of-management?search=obesity&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H23](https://www.uptodate.com/contents/obesity-in-adults-overview-of-management?search=obesity&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H23)
2. <https://www.uptodate.com/contents/obesity-in-adults-drug-therapy?section=Name=GLP-1%20RECEPTOR%20>

- AGONISTS & search=obesity&topicRef=5371&anchor=H3913333204&source=see\_link#H1723786361
3. [https://www.uptodate.com/contents/bariatric-surgery-for-management-of-obesity-indications-and-preoperativepreparation?search=obesity&topicRef=5376&source=related\\_link](https://www.uptodate.com/contents/bariatric-surgery-for-management-of-obesity-indications-and-preoperativepreparation?search=obesity&topicRef=5376&source=related_link)
  4. <https://www.endotext.org/chapter/dietary-treatment-of-obesity/#toc-5-1-clarify-reasonable-goals>
  5. <https://www.endotext.org/chapter/definitions-classification-and-epidemiology-of-obesity/>



# FEOKROMOSİTOMA

Doç. Dr. Eylem Çağiltay

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Feokromositoma, adrenal medüllerin kromaffin dokusundan (sempatik) kaynaklanan bir tümördür. Paraganglioma ise, adrenal dışı yerleşimli sempatik veya parasempatik zincirin kromaffin hücreli tümörüdür. Dünya Sağlık Örgütü, DSÖ-2017 sınıflamasında da histolojik bulguların bu iki tümör tipinde benzer olduğu ancak feokromositomanın adrenal, paragangliomanın ekstraadrenal tümör olduğu belirtilmektedir. Sporadik veya ailesel olabilmektedir. Ailesel feokromositoma (Feo olgularının yaklaşık %40'ını oluşturur); genç yaşlarda ortaya çıkması, bilateral, adrenal dışı ve multifokal olması ve rekürrens sıklığının sporadik olgulara göre fazla olması ile karakterizedir. Von Hippel-Lindau, MEN Tip 2, Nörofibromatozis Tip 1 ile birliktelik gösterebilmektedir. Bu hastalıklar otozomal dominant kalıtım gösterdiği için varlıklarında aile taraması önem göstermektedir.

Feokromositomaların tahmini insidansı genel popülasyonda %0,005-%0,1'dir.

Erişkin hipertansif popülasyonda prevalansı olasılıkla %0,2'nin altındadır.

İnsidental adrenal kitlelerde prevalans %3'e ulaşmaktadır.

Otopsi serilerine göre %50-75 hasta atlanmaktadır. Bunun nedeni ise non-spesifik semptomlar ve sessiz klinik bulgular olabilmektedir.

Klinik tablo, hormon salgılanma özelliklerine, çeşitliliğine ve bireylerin katekolamin duyarlılığındaki farklılıklara bağlı olarak çok değişkendir.

**Klasik Triad (Üçleme):** Çarpıntı, baş ağrısı ve terleme epizotlarıdır. Ayırıcı tanıda çok sayıda hastalık vardır (Tablo 1). Literatürde birçok hastalığı taklit edebileceği için "The great masquerader", "The great mimicer" şeklinde tanımlamalar mevcuttur.

Tablo 1.

Endokrin sebepler	Farmakolojik
Tirotoksikoz Menopoz Medüller tiroid kanseri İnsulinoma Hipoglisemi Karbonhidrat intoleransı	Adrenerjik inhibitörlerin kesilmesi MAO-inhibitörleri, dekonjestanlar Sempatomimetikler İllegal ilaç kullanımı (kokain, PCP, LSD) Klorpropamid-alkol flushingi Vankomisin ("red man syndrome")
Kardiyovasküler sebepler	Nörolojik
Labil esansiyel hipertansiyon Kalp yetersizliği Pulmoner ödem Senkop Ortostatik hipotansiyon Paroksizmal kardiyak aritmi Anjina Renovasküler hastalık	Postural ortostatik taşikardi sendromu (POTS) Otonomik nöropati Migren Diensefalik epilepsi İnme Serebrovasküler yetmezlik
Psikolojik	Diğer
Anksiyete ve panik atak Somatizasyon bozuklukları Hiperventilasyon Faktisyöz (bazı ilaçlar, valsava manevrası)	Açıklanmayan flushing nöbetleri Mast hücre hastalığı Karsinoid sendrom Tekrarlayıcı idiyopatik anafaksi

Hipertansiyon eşliğinde olma oranı %50-90 oranındadır. Ataklara anksiyete, panik, tremor, bulantı ve parestezi eşlik edebilir. Daha nadir olarak konstipasyon, baş dönmesi, yorgunluk ve karın ağrısı gibi belirtiler görülebilir. Ataklar, birkaç dakika ile birkaç saat kadar sürebilir. Genellikle ani başlar. Gün içinde birkaç kez olabileceği gibi, aylarca atak gelmeyebilir.

#### Tanı koymak neden önemlidir?

- Kardiyovasküler mortalite ve morbidite yüksektir.
- Çevre doku ve organlara yayılım görülebilir.
- Malign potansiyel taşıyabilirler.
- Genetik sendromlarla birtokellik ve ailesel geçişi olabilir.
- Cerrahi rezeksiyon ile kür şansı vardır.

Tanıda ilk basamak: Şüphelenmektir.

#### Kimler Feokromositoma için araştırılmalıdır?

Feokromositoma belirti ve bulgusu olanlarda (hiperadrenerjik ataklar),

Dirençli hipertansiyon,

Ailede feokromositoma veya MEN-2, VHL sendromu, NF 1 öyküsü,

Adrenal insidentaloma varlığı,

Anestezi, entübasyon, cerrahi, gebelik, anjiyografi sırasında hipertansif atak ve açıklanamayan şok,

Genç yaşta hipertansiyon,

İdiopatik dilate kardiyomyopati,

Gastrik stromal tümör veya pulmoner kondroma öyküsü (Carney triadı),

İlaç alımı sonrası tansiyon yükselmesi.

#### Biyokimyasal tanı nasıl konur?

Kriz sırasında veya hemen sonrasında yapılan ölçümler daha değerlidir.

Normotansif ve asemptomatik bir hastada plazma katekolamin düzeylerinin normal olması, feokromositoma tanısını ekarte ettirmez, fakat hipertansif ve semptomatik bir hastada tanıdan büyük ölçüde uzaklaştırır.

Adrenal insidentaloma tanısı olan asemptomatik bir hastada, erken dönemde tüm biyokimyasal testler normal olarak bulunabilir.

Tanıda öncelikle plazma veya 24 saatlik idrarda fraksiyone metanefrinlerin ölçümü önerilmektedir. Epinefrin/Norepinefrin ölçümü ise kısa yarılanma ömrü, aralıklı sekresyon, yanlış pozitiflik ve negatiflik nedeniyle önerilmemektedir.

Feokromositoma veya paraganglioma tanısı alan bütün hastalar, genetik analiz açısından değerlendirilmelidir. Genetik analiz, sadece tarama amaçlı değil, tanı ve prognozu belirlemede de kullanılmaktadır. Feokromositoma veya paraganglioma saptanan bir olguda, mutasyon saptanırsa, birinci derece akrabalarına germline mutasyon taraması yapılmalıdır.

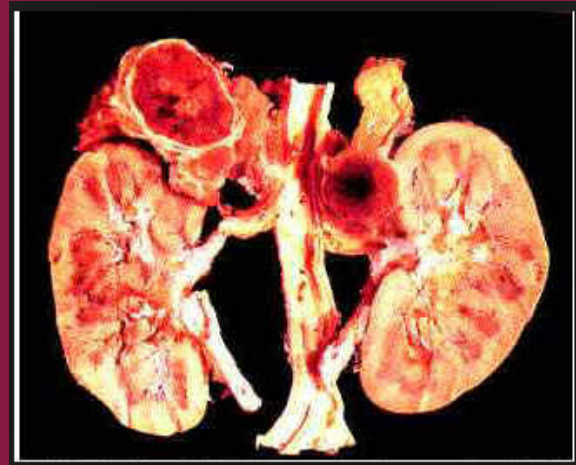
#### Katekolamin Metabolizması

Fraksiyone katekolaminler (epinefrin, norepinefrin, dopamin) ve fraksiyone metanefrinler (metanefrin, normetanefrin), High-Performance Liquid Chromatography (HPLC) veya Tandem Mass Spektroskopi yöntemleri ile oldukça güvenilir şekilde ölçülmektedir. 2-3 kat şeklinde olan yükseklikler anlamlıdır.

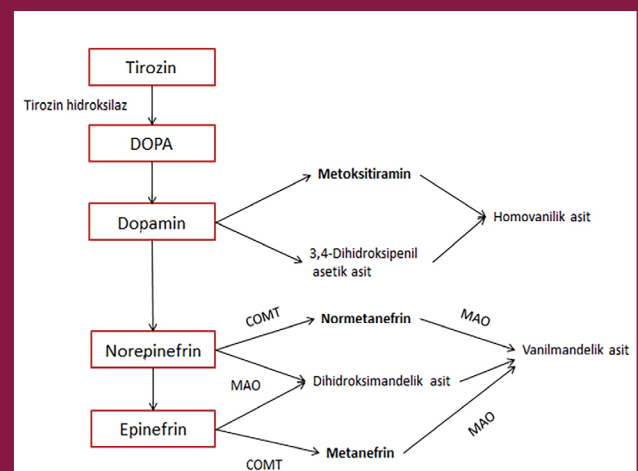
İdrar testleri daha yaygın olarak ve sıklıkla başlangıç testi olarak kullanılır. Yeterli idrar biriktirildiğinden emin olmak için eş zamanlı idrar kreatinin ölçümü de yapılmalıdır.

Plazma metanefrinleri ölçümü, idrar ölçümlerinden daha üstündür.

Plazma katekolamin veya fraksiyone metanefrinler için kan örneği alınır; hasta en az 30 dakika yatar pozisyonda olmalıdır. Kateter önceden yerleştirilmeli ve olgu en az 8-12 saat



Şekil 1. Phaios + chroma + cytoma (Esmer renkli tümör)



Şekil 2.

öncesinden başlamak üzere alkol ve sigara kullanmamalıdır. Asetaminofen testten beş gün önce kesilmelidir. Gece açlığını takiben sabah aç kan alınır. Böbrek yetmezliğinde plazmada serbest metanefrinlerine bakılması önerilmektedir.

Normal düzeylerde metanefrin ve normetanefrin ölçümüne rağmen şüphe devam ediyorsa dopamin ve metaboliti 3-metoksitiramin (3MT) ölçümü yapılmalıdır. Selektif dopamin salgılayan tümörler genellikle normotansif seyrederek. Bu tümörler nadirdir ve genellikle adrenal dışındadır. Plazma metanefrin fraksiyonları, dopaminin direkt metabolitleri olmadığı için bu tümörlerde dopamin ve metaboliti 3-metoksitiramin (3MT) ölçümü yapılmalıdır. Bu testler aynı zamanda, metastatik dokuda katekolamin sentezi için gerekli matur enzimler bulunmayacağı için, metastatik hastalığın tanısında da yardımcıdır. Tümörün malign davranışını belirlemede plazma/idrar dopamin ölçümüne kıyasla artmış plazma 3 metoksitiramin düzeyi daha duyarlı bir belirteçtir.

Yükselen katekolaminin alt tipi, tümör lokalizasyonunun belirlenmesinde yardımcıdır. Norepinefrin, esas olarak sempatik ganglionlarda sentez edilir. Epinefrin, norepinefrinin N-metilasyonu ile adrenal medullada sentez edilir. Epinefrin düzeylerinde saptanan anlamlı artış tümörün adrenal medullada lokalize olduğunu işaret eder. Çoğunlukla epinefrin ve norepinefrin birlikte salgılanır. Ağırlıklı olarak epinefrin/metanefrin salgılayan bir tümör, adrenal medullada veya Zuckerlandl organındadır. Norepinefrin/normetanefrin baskın bir tümör ise, hem adrenal medulla, hem adrenal dışı yerleşimli olabilir.

İdrar valin mandelik asit (VMA) ölçümü en yüksek yanlış negatiflik oranına sahiptir, tarama testi olarak önerilmez.

Katekolamin fazlalığı biyokimyasal olarak dökümanite edildikten sonra görüntüleme yöntemleri ile tümör lokalizasyonu yapılmalıdır. Tümör lokalizasyonunda; bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme gibi radyolojik görüntüleme yöntemleri ve MIBG sintigrafisi, FDG-PET ve 68-Ga DOTATATE PET gibi fonksiyonel görüntüleme yöntemleri kullanılabilir.

## TEDAVİ

Feokromositomada temel tedavi tümörün cerrahi rezeksiyonudur. Tümörlerin çoğu iyi huyludur ve çıkartılabilir. Perioperatif dönem multidisipliner olarak, üçüncü basamakta ve deneyimli merkezlerde yönetilmelidir. Temel amaç; aşırı  $\alpha$ -adrenajik vazokonstriksiyonun önlenerek intravasküler volümün artırılmasıdır. Preoperatif tedavide amaç; kan basıncı, kalp hızı, kan volümü ve diğer organ fonksiyonlarının normalleştirilmesidir. Böylece hasta anestezi veya cerrahinin neden olabileceği katekolamin krizinden korunmuş olur. Postoperatif dönemde hipovolemi ve hipotansiyon açısından yakın izlem yapılmalıdır.

Benign feokromositomada prognoz genellikle mükemmeldir ve hastaların yaşam beklentisi sağlıklı kontrollerle yaklaşık aynıdır. Malign feokromositomada 5 yıllık sürvi %30-60'tır.

Feokromositomada geleneksel olarak 10'lar kuralı mevcuttur.

%10'u adrenal dışı yerleşir.

%10'u aileseldir.

%10 olgu çocuklardır.

%10'u maligndir.

%10'u bilateral veya multipldir.

%10'u tesadüfen saptanır.

Geleneksel olarak 6 P kuralı mevcuttur.

Paroxizm

Pallor

Palpitation

Pressure

Perspiration

Pain

Yine geleneksel olarak 7 H kuralı mevcuttur.

Hypermetabolism

Hyperhidrosis

Hypomotility

Headache

Hyperglycemia

Hereditary

Not: Literatürde bildirilen ilk olgu 1886 yılında dökümanite edilmiştir. Alman doktor Felix Frankel tarafından "A case of bilateral, completely latent adrenal tumor and concurrent nephritis with changes in the circulatory system and retinitis" olarak İngilizce çevirisi ile ilk kez ve çok güzel bir şekilde betimlenmiştir. Minna Roll adında 18 yaşında olan hasta dördüncü atağında şampanya tedavisi ve eter enjeksiyonuna rağmen 1884 yılında kaybedilmiştir. Yapılan otopside bilateral adrenal tümörü anjiyosarkom olarak değerlendirilmiş, sonrasında otopsi materyaline uygulanan kromatofin reaksiyonu pozitif çıkması üzerine hasta feokromositoma olarak tanı almıştır. 2007 yılında yayınlanan bir çalışmada, kadın Roll'un dört yaşayan akrabasında germline RET proto-onkogen mutasyonu saptanması üzerine orijinal hastanın ve ailesinin MEN2 (Multipl endokrin neoplazi Tip 2) genetik sendromu taşıdığı ortaya konulmuştur.

## KAYNAKLAR

1. TEMD (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği), Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Klavuzu-2022.
2. Uptodate, Erişim Nisan 2023.
3. Classics in oncology. A case of bilateral completely latent adrenal tumor and concurrent nephritis with changes in the circulatory system and retinitis: Felix fränkel, 1886. CA Cancer J Clin 1984;34:93-106.



# ASİT-BAZ DENGE BOZUKLUKLARI

Prof. Dr. Taner Baştürk

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

## Normal Asit-Baz Dengesi

Asit-baz dengesi, hidrojen iyonu (H<sup>+</sup>) konsantrasyonu dengesidir. Normal hücre fonksiyonları, biyokimyasal reaksiyonlar ve hücre içi enzim aktiviteleri için kandaki hidrojen iyon varlığı ve konsantrasyonu çok önemlidir. Vücuttaki H<sup>+</sup> miktarı 40 nmol/L'dir ve bu düzey ekstrasellüler sıvının en önemli katyonu olan serum sodyum konsantrasyonunun (140 mEq/L) yaklaşık 3 milyonda biri kadardır. pH; serum H<sup>+</sup> konsantrasyonunun matematiksel ifadesi, negatif logaritmasıdır. Oldukça düşük olan H<sup>+</sup> konsantrasyonunu hesaplama kolaylığı sağlamak için bu şekilde ifade edilir. Serum H<sup>+</sup> konsantrasyonu 40 nmol/L olduğunda, pH=7,40 olarak ifade edilir. H<sup>+</sup> miktarı ile pH arasında ters bir ilişki vardır. H<sup>+</sup> düzeyi artınca pH düşer, H<sup>+</sup> düzeyi azalınca pH artar. Vücut sıvılarında karbondioksit basıncı (pCO<sub>2</sub>) ve bikarbonat konsantrasyonu (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) oranı, hidrojen iyon konsantrasyonunu belirler. Bunu Henderson denkleminde anlamak mümkündür:

$$[H^+] = K \frac{pCO_2}{[HCO_3^-]}$$

Henderson denkleminde, dissosiyasyon sabitesi olan K'nin değeri 24'tür. Diğer parametrelerin normal değerlerini (pCO<sub>2</sub> =40 mmHg ve HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> =24 mEq/L) formüle koyacak olursak, H<sup>+</sup> konsantrasyonunun normal değeri olan 40 nEq/L'yi bulmak mümkündür

## Asit-Baz Fizyolojisi

Metabolik olaylar sonucunda vücutta sürekli olarak endojen asit üretilir. Fizyolojik olarak iki önemli asit sınıfı vardır; 1. Volatil (uçucu) asitler karbonhidrat ve yağların metabolizması sonucu oluşan ve karbondioksite dönüşebilen asitlerdir. Günde yaklaşık 15.000 milimol CO<sub>2</sub> oluşur. CO<sub>2</sub> potansiyel bir asittir ve bu büyük asit yükü eritrositler tarafından tamponlanır ve akciğerlere taşınarak alveoler ventilasyon ile vücuttan uzaklaştırılır. CO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O ile birleşerek karbonik asit (H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) oluşturur. H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>'ün ayrışması ile (CO<sub>2</sub>+H<sub>2</sub>O → H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> → H<sup>+</sup> + HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) serbest H<sup>+</sup> iyonu açığa çıkar. 2. Non-volatil (uçucu özelliği olmayan) asitler normal bir diyetle sistein ve metionin gibi proteinlerin, fosfolipid ve nükleik asitlerin metabolizması sonucu non-volatil sülfürik, ksantinik, fosforik asitler oluşur. Bu maddeler ile erişinlerde günde 1-2 mEq/kg, çocuklarda günde 2-3 mEq/kg yeni serbest H<sup>+</sup> iyonu açığa çıkar. Bu asitler dolaşım ve doku tamponları serbest H<sup>+</sup> birikmesine karşı ilk savunmayı yapar ve bu non-volatil asitler böbrekler yoluyla itrah edilirler.

Hücrel metabolik olaylar sonucunda sürekli olarak asit özellikle maddeler olduğu halde, pH'nın dar sınırlar içinde tutulmasını sağlayan başlıca 3 mekanizma vardır: (1) Kimyasal tampon sistemi, (2) Akciğerler sayesinde CO<sub>2</sub> atılımının kontrolü, (3) Böbreklerin HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> reabsorpsiyonu ve sentezi.

## Basit Asit-Baz Bozuklukları

Asit-baz dengesinin durumu arteriyel kan gazı analizi ile belirlenir. Arteriyel kan gazı analizini bileşenlerinin normal değerleri pH 7,40±0,05 (H<sup>+</sup> 40±5 nmol/L), pCO<sub>2</sub> 40±5 mmHg ve HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 24±2 mmol/L'dir. Kan pH'sının 7,35'in altına düşmesi asidemi, 7,45'in üzerine çıkması ise alkalemi olarak adlandırılır. Asidoz, plazma HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> konsantrasyonunu azaltan (metabolik) veya pCO<sub>2</sub>'ni artıran (solunumsal); alkaloz ise plazma HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> konsantrasyonunu artıran (metabolik) veya pCO<sub>2</sub>'ni azaltan (solunumsal) patolojik olay olarak tanımlanır. Kan pH'sının 6,8'in altında veya 7,8'in üzerinde olması ölümcüldür.

Asit-baz bozukluğuna karşın gelişen kompanzatuvar yanıtlar ile pH normal sınırlarda tutulabiliyorsa kompanze, tutulamıyorsa dekompanze bozukluk söz konusudur. Akciğer aracılığıyla kompanzasyon, yani ventilasyon değişiklikleri hızlı bir şekilde gerçekleşir. Oysa, renal kompanzasyon saatler ve günler içinde ortaya çıkar. Primer asit-baz denge bozuklukları ve kan gazı analizindeki değişiklikler ve beklenen kompanzatuvar değişiklikler Tablo 1 ve 2'de görülmektedir.

## Metabolik Asidoz

Primer olarak plazma HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> konsantrasyonunda (<22 mEq/L) ve pH'da azalma ile karakterizedir, kompanzatuvar olarak hiperventilasyon sonucu pCO<sub>2</sub> azalmıştır. Ekstrasellüler bikarbonat-karbonik asit sistemi ve intrasellüler mekanizmalarla H<sup>+</sup> yükü akut olarak tamponlanır. Ancak, bu mekanizmalar asidozu düzeltmek için yeterince güçlü değildir. Asidemi santral sinir sisteminde solunum merkezini uyarır ve

Tablo 1. Primer asit-baz denge bozuklukları

	pH	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	pCO <sub>2</sub>
Metabolik asidoz	↓	↓	↓
Metabolik alkaloz	↑	↑	↑
Solunumsal asidoz	↓	↑	↑
Solunumsal alkaloz	↑	↓	↓

**Tablo 2. Primer asit-baz bozukluklarında beklenen kompanzatuvar değışiklikler**

Primer bozukluk	Beklenen kompanzatuvar değışiklik
Metabolik asidoz	$pCO_2 = [(1,5 \times HCO_3^-) + 8] \pm 2$ $pCO_2 = pH$ 'nin son iki rakamı $pCO_2$ nadiren 15 mmHg'nin altına düşer
Metabolik alkaloz	$pCO_2 = HCO_3^- + 15$ $pCO_2$ nadiren 55 mmHg'nin üzerine yükselir
Solunumsal asidoz	
Akut	$pCO_2$ düzeyindeki (40 mmHg sonra) her 10 mmHg'lik artış için $HCO_3^-$ 1 mEq/L artar
Kronik	$pCO_2$ düzeyindeki (40 mmHg sonra) her 10 mmHg'lik artış için $HCO_3^-$ 3,5-4 mEq/L artar $HCO_3^-$ nadiren 45 mmol/L'nin üzerine yükselir
Solunumsal alkaloz	
Akut	$pCO_2$ düzeyindeki her 10 mmHg'lik düşüş için $HCO_3^-$ 2 mEq/L azalır $HCO_3^-$ nadiren 18mmol/L'nin altına düşer
Kronik	$pCO_2$ düzeyindeki her 10 mmHg'lik düşüş için $HCO_3^-$ 5 mEq/L azalır $HCO_3^-$ nadiren 12-14 mmol/L'nin altına düşer

alveoler hiperventilasyon sonucu sıklığı ve derinliği artmış bu ventilasyon tipi Kussmaul solunumu olarak adlandırılır ve metabolik asidoz için tipiktir.

Metabolik asidozun değerlendirilmesinde ve tedavisinin yönlendirilmesinde "anyon açığı" kavramı önemli bir yer tutar. Plazmadaki protein, sülfat, fosfat, laktat gibi anyonlar rutinde ölçülmezler. Bu nedenle, (anyonların toplamı ile katyonların toplamı her zaman birbirlerine tamamen eşit olduğu halde) ölçülen katyonlar, ölçülen anyonlardan daha fazladır. Buna anyon açığı (anion gap) denir. Anyon açığı =  $[Na^+] - ([Cl^- + HCO_3^-])$ . Normalde anyon açığı 12±4 mEq/L'dir. Metabolik asidozlar, anyon açığına göre sınıflandırılır.

### I. Anyon Açığı Normal Olan (Hiperkloremik) Metabolik Asidozlar (Vücuttan bikarbonat kaybına bağlı)

#### 1. Bikarbonat emiliminde yetersizlik

Proksimal (tip 2) renal tubüler asidoz  
Diyare

#### 2. Bikarbonat sentezinde yetersizlik

Distal (tip 1) renal tubüler asidoz  
Hiporeninematik hipoaldosteronizm  
Diüretik (triamteren, spironolakton) kullanımı

### II. Anyon Açığı Artmış Olan (Normokloremik) Metabolik Asidozlar

#### (Vücutta asit birikimine bağlı)

1. Böbrek yetersizliği (GFR<20 mL/dak)
2. Ketoasidoz (diyabetik, alkolik, açlığa bağlı)
3. Laktik asidoz
4. İntoksikasyonlar (salisilat, etilen glikol, metanol, piroglutamik asit)

### Klinik Bulgular

Metabolik asidozlu hastalarda en sık görülen bulgu Kussmaul solunumudur. Ayrıca, asidoz derinleştikçe karın ağrısı, bulantı, kusma, şuur bulanıklığı ve hipotansiyon klinik tabloya eklenir. Şiddetli asidemisi olan hastada miyokard kontraktilesinin bozulmasına ve arteriyel vazodilatasyona bağlı olarak hipotansiyon ortaya çıkabilir. Asidozlarda kandaki  $H^+$  intraselüler fosfatlar ve proteinler tarafından tamponlanmak üzere hücre içine girerken potasyum hücre dışına çıkar. Bu nedenle sıklıkla hiperpotasemi görülür.

### Tedavi

Asidozun şiddeti, nedeni, hastanın kompanzatuvar kapasitesi ve tedavinin potansiyel riskleri dikkate alınarak planlanmalıdır. Metabolik asidozun tedavisindeki öncelikli amaç, metabolik asidoz nedeni olan patolojiyi ortadan kaldırmaktır. Örneğin; diyabetik ketoasidoz: sıvı ve insülin, metanol intoksikasyonu ve üremik asidozda hemodiyaliz. Altta yatan neden hemen tedavi edilemiyorsa ve/veya asidemi ciddi ise hedef pH 7,2 olacak şekilde bikarbonat verilebilir. Kronik ve çok ağır olmayan akut olgularda oral alkali tedavisi uygulanır. Asidemi çok ağır ise (pH <7,1) parenteral bikarbonat tedavisi uygulanmalıdır.  $NaHCO_3$  tercihan %5 dekstrozu içinde uygulanmalı ve tedavi sırasında kan gazı ve elektrolitleri yakından izlenmelidir. Tedavide amaç pH'nın 7,2'nin ve plazma  $HCO_3^-$  konsantrasyonunun 15 mmol/L'nin üzerine çıkarılmasıdır.

### Metabolik Alkaloz

Primer bozukluğun plazma  $HCO_3^-$  düzeyindeki artma (>26 mEq/L) olduğu alkaloz tipine metabolik alkaloz adı verilir. Kompansasyon amacıyla alveoler ventilasyon azalır ve  $pCO_2$  artar. Primer neden ne olursa olsun metabolik alkalozun sürmesinden hemen her zaman böbrekler sorumludur. Aldosteronun artışı burada önemlidir. Primer hiperaldosteronizmde volüm artışı varken,

sekonder hiperaldosteronizmde volüm azalması söz konusudur. Metabolik alkalozlar volüm azalması olanlar (klorüre cevaplı metabolik alkalozlar) ve volüm artışı olanlar (klorüre dirençli metabolik alkalozlar) olmak üzere iki grupta incelenir.

### I. Sodyum Klorüre Cevaplı Metabolik Alkalozlar

Kusma, nazogastrik aspirasyon

Diüretik tedavisi: "Loop" diüretikleri, tiyazidler

\*Posthiperkapnik alkaloz (Hızlı ve agresif tedavi sonucu:  $PCO_2$  N/↓,  $HCO_3^-$  ↑)

Villöz Adenom

### II. Sodyum Klorüre Cevapsız Metabolik Alkalozlar

#### Hipertansif

Primer hiperaldosteronizm,

Cushing sendromu,

Renovasküler hipertansiyon, Liddle sendromu

#### Normotansif

Bartter sendromu, hipopotasemi, hipomagnezemi

#### Klinik Bulgular

Metabolik alkalozu olan hastalar çoğu kez asemptomatiktir. Metabolik alkalozda, volüm eksikliğine veya hipopotasemiye bağlı semptomlar görülebilir. Alkalemi, nöromusküler eksitabilitiyi artırarak parestezilere, karpopedal spazma veya baş dönmesine yol açabilir. Poliüri, polidipsi, postural hipotansiyon ile hipopotasemi ve hipofosfatemi gibi elektrolit bozuklukları da görülebilir.

#### Tedavi

Tedavi planı için ayrıntılı bir anamnez ile metabolik alkalozun nedeni belirlenmeye çalışılmalı ve neden ortadan kaldırılmalıdır. Aşırı kusma veya nazogastrik aspirasyondan kaynaklanan basit  $H^+$  kaybı kolayca tedavi edilebilmekle beraber, daha karmaşık olgularda tedavinin doğru yönlendirilmesi için üriner  $Cl^-$  atılımının ölçülmesi gerekir. Bu ölçüm, tuza duyarlı ve tuza dirençli metabolik alkalozların ayırt edilmesini sağlar.

#### Klorüre Duyarlı Alkaloz

İdrar  $Cl^-$  konsantrasyonu 15 mmol/Lnin altında ise klorür replasmanına yanıt veren metabolik alkaloz söz konusudur. Bu olgularda, özellikle ekstrasellüler sıvı volümü de azalmış ise idrar pH'ı 7,5'in üzerine çıkıncaya kadar parenteral yoldan izotonik NaCl uygulanması yeterli olur.

#### Klorüre Dirençli Alkaloz

İdrar  $Cl^-$  konsantrasyonu 20 mmol/Lnin üzerinde olan olgularda izotonik NaCl infüzyonu etkisizdir, hatta sıklıkla eşlik edebilen hipervolemi nedeniyle tehlikeli bile olabilir. Bu durumda altta

yatan nedenin tedavisinin yanı sıra, potasyum ve magnezyum eksikliğinin düzeltilmesi, spironolakton ve amilorid gibi potasyum koruyucu diüretiklerin uygulanması denenebilir.

### Solunumsal Asidoz

Temel sorun alveoler hipoventilasyondur; bu durum  $pCO_2$  retansiyonuna (>45 mmHg) yol açar ve aşırı karbonik asit yapımı sonucu pH düşer. Akut evrede  $HCO_3^-$  konsantrasyonu normaldir, ancak solunumsal asidoz kronikleştikçe renal kompansementasyon sonucu  $HCO_3^-$  artar. Akut solunumsal asidozun kompansementasyonunda etkili olan tamponlar sadece intrasellüler proteinlerdir. Bu tamponlar tarafından oluşturulan  $HCO_3^-$  hücre dışı sıvıya diffüze olur,  $pCO_2$ 'deki her 10 mmHg artış için  $HCO_3^-$  konsantrasyonu yaklaşık 1 mmol/L artar. Kronik solunumsal asidozun kompansementasyonunda renal  $HCO_3^-$  retansiyonu önemli rol oynar. Bu yanıt ilk 6-12 saatten sonra ortaya çıkar ve birkaç gün içinde maksimal katkıya ulaşılır.  $pCO_2$ 'deki her 10 mmHg artış için serum  $HCO_3^-$  düzeyi 3,5 mmol/L artar.

Akut veya kronik olarak solunum merkezinin inhibisyonu (ilaçlar, kronik hiperkapnide oksijen tedavisi, uyku-apne sendromu, intrakraniyal basınç artışı), göğüs duvarının ve solunum kaslarının hastalıkları (miyastenia gravis, Guillain-Barre sendromu, fraktürler ve ilaçlar), havayolu obstrüksiyonu (laringospazm, bronkospazm, aspirasyon), alveoler gaz değişiminin bozulması (akut akciğer ödemi, erişkinin sıkıntılı solunum sendromu, pnömotoraks, hemotoraks, kronik obstrüktif akciğer hastalıkları) sonucunda akut ya da kronik solunumsal asidoz gelişebilir.

#### Klinik Bulgular

Solunumsal asidozun şiddeti ve süresine, altta yatan hastalığa ve hipokseminin eşlik edip etmemesine bağlıdır. Akut solunumsal asidoz anksiyete, dispne, konfüzyon, psikoz, halüsinasyonlar ve baş ağrısına yol açabilir. Tablo ilerledikçe  $CO_2$  birikiminin vazodilatör etkisine bağlı kafa içi basınç artışı sonucu papil ödemi, anormal refleksler, fokal kas güçsüzlüğü eklenebilir ve komaya kadar ilerleyebilir. Ayrıca periferik vazodilatasyon, taşikardi ve ventriküler aritmiler olaya eşlik edebilir. Kronik hiperkapnide ise klinik tablo daha hafif olup; uyku bozukluğu, hafıza kaybı, somnolans, koordinasyon bozukluğu, kişilik değişikliği, tremor ve miyoklonik kasılmalar görülebilir.

#### Tedavi

Solunumsal asidozun tedavisi şiddetine ve başlama hızına bağlıdır. Akut solunumsal asidoz yaşamı tehdit edicidir ve tedavisi ventilasyonu düzeltmeye ve bu şekilde  $pCO_2$ 'in normalleşmesini sağlamaya yönelik olmalıdır. Artan semptomatik hiperkapni, ciddi hipoksemi, ilaca bağlı solunum merkezi depresyonu durumlarında mekanik ventilatör gerekebilir. Benzer şekilde, kronik solunumsal asidozda da ventilasyon iyileştirilmelidir

### Solunumsal Alkaloz

Artmış alveoler ventilasyon nedeniyle geçici olarak oluşandan fazla miktarda CO<sub>2</sub> atılması (<35 mmHg) sonucu gelişir. Yüksek pH ve düşük pCO<sub>2</sub> tanımı doğrudur. Akut solunumsal alkaloz bikarbonat dışı hücresel tamponlar HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>'i tüketerek yanıt verirler. Akut evrede pCO<sub>2</sub>'daki her 10 mmHg azalma için plazma HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> düzeyi yaklaşık 2 mmol/L düşer ve kompanze edilmemiş akut solunumsal alkalozlu hastalarda plazma HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> düzeyi sıklıkla normaldir. Kronik hipokapnide, pCO<sub>2</sub>'deki her 10 mmHg azalma için plazma HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> konsantrasyonu 4,0 mmol/L düşer. İlk 7-9 gün boyunca kompanzasyon pH'si normalize etmek için yeterli değildir ve alkalemi baskın gelir. İki haftadan sonra kronik solunumsal alkalozlu hastalar normal veya normale yakın bir pH'ye sahip olurlar. Solunumsal alkalozu yol açan durumlar arasında santral sinir sistemi hastalıkları, hipoksemi, anksiyete, histeri, hipermetabolik durumlar, ilaçlar, toksisite durumları, karaciğer yetmezliği ve yapay ventilasyon sayılabilir.

### Klinik Bulgular

Solunumsal alkalozun etkileri süresine, şiddetine ve altta yatan hastalığa bağlı olarak değişkendir. Alkalozu bağlı semptomlar santral ve periferik sinir sisteminin irritabilitesine ve serebral dolaşımdaki direnç artışına bağlıdır. Semptomlar arasında dudak ve ekstremitelerde parestezi, baş dönmesi, kas krampları ve korpopedal spazm sayılabilir; bunlar hipokalsemiye görülenlerle hemen hemen aynıdır. pCO<sub>2</sub>'deki hızlı azalmaya bağlı azalmış serebral kan akımı, hipoksemi olmasa bile baş dönmesi, mental konfüzyon ve konvülsiyona yol açabilir. Akut solunumsal alkaloz Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> ve PO<sub>4</sub><sup>-</sup>'in hücre içine kaymasına ve proteine bağlı fraksiyonda artma nedeniyle serbest Ca<sup>++</sup> düzeyinde azalmaya yol açar.

### Tedavi

Tedavi altta yatan hastalığa yönelik olmalıdır. Eğer ventilatör tedavisi uygulanıyorsa; ölü boşluk, tidal volüm ve sıklıkta

yapılacak değişiklikler hipokapniyi azaltabilir. Psikojenik hiperventilasyon sendromlu hastalar semptomatik atak sırasında bir maske veya kese kağıdı içinden nefes alıp vermekten ve psikolojik strese yönelik uygulamalardan yarar görebilirler.

### Mikst Asit-Baz Bozuklukları

Mikst asit-baz bozuklukları, sadece kompanzatuvar yanıt olmayıp bağımsız olarak birlikte iki ya da daha çok primer bozukluğun beraber görülmesidir. Mikst bozuklukların varlığını değerlendirmek her zaman kolay değildir. Anamnez fikir verebilirse de, daha çok biyokimyasal veriler ve kan gazı analizinde beklenenden farklı kompanzatuvar değişikliklerin varlığı önemli ipuçları sağlar. Karışık asit-baz bozukluklarını düşündürdüğü durumlar: 1. Hem pCO<sub>2</sub>, hem de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> düzeyi anormaldir fakat bu anormallikler ters yönlere (biri artarken diğeri azalmıştır). 2. pCO<sub>2</sub> ve/veya HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> düzeyi anormaldir fakat pH normaldir. 3. Hem pCO<sub>2</sub> hem de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> düzeyi aynı yönde anormaldir (kompansasyondaki gibi) fakat değişiklikler beklenen kompansasyon limitleri içinde değildir. 4. HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> düzeyi normal olduğu halde anyon açığı artmıştır. Bu durumda hastada mutlaka bir metabolik asidoz vardır. Bununla birlikte ya metabolik alkaloz, ya da kronik respiratuvar asidoz söz konusudur.

### KAYNAKLAR

1. Biff F. Palmer. Normal Acid-Base Balance. Richard J. Johnson, John Feehally and Jurgen Floege, eds. Comprehensive Clinical Nephrology. 5 th ed. Philadelphia, Mosby Elsevier 2014;142-9.
2. Rose BD, Post TW. Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders, 5th ed, McGraw-Hill, New York City 2001;542.
3. Gomez H, Kellum JA. Understanding Acid Base Disorders. Crit Care Clin 2015;31:849-60.
4. Gooch MD. Identifying acid-base and electrolyte imbalances. Nurse Pract 2015;15:37-42.



# NEFROTİK SENDROM

Prof. Dr. Mürvet Yılmaz

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

## GİRİŞ VE TANIM

Nefrotik sendrom (NS), glomerül hastalıklarında görülen klinik sendromlardan biridir. Çocuklarda en sık rastlanan glomerüler hastalıktır. Erişkinlerle karşılaştığımızda çocuklarda 15 kat daha yaygındır.

NS, nefrotik düzeyde proteinüri, hipoalbuminemi, ödem, hiperlipidemi ve lipidüri ile karakterizedir. NS hastalarında bu belirtilerin hepsi mutlaka bulunmak zorunda değildir. Proteinüri, NS'nin temel bulgusudur.

NS, idiyopatik (primer) veya sistemik bir hastalığın seyrinde (sekonder) olarak ortaya çıkabilir. NS, renal veya ekstrarenal fonksiyonlarda bozukluklara yol açarak hasta kaybına yol açabilir. Potansiyel olarak tedavi edilebilir bir renal hastalık olduğu için, erken tanınması ve tedaviye yönelik girişimlerde bulunulması çok önemlidir.

## EPİDEMİYOLOJİ

Dünyada ve ülkemizde son dönem böbrek yetersizliğinin en sık üç sebebinden ikisini glomerüler hastalıklar (birinci sırada diyabetik nefropati, 3. sırada glomerülofritler) oluşturur. NS'nin sıklığıyla ilgili kesin veriler olmamakla birlikte, veriler ülkelerin glomerülofrit çalışma gruplarının çabası ve renal biyopsi veri tabanları sonuçlarından ortaya çıkmaktadır. Dünya çapında yapılmış epidemiyolojik çalışmalar incelendiğinde, NS nedeniyle biyopsi yapılan erişkinlerde, her bir hastalığın sıklık sıralaması, bölgeler ve ülkelere göre değişmektedir. Ülkemizde ve Avrupa ülkelerinde en sık görülen primer NS nedeni membranöz nefropati (MNP) iken, uzak doğu ülkelerinde minimal değişiklik hastalığı (MDH), Amerika Birleşik Devletleri'nde ise fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS) en sık NS nedenidir. Öte yandan NS etiyojisinde, pediatrik grupta primer glomerüler hastalıklar daha sık iken, erişkinlerde sekonder sebepler daha sıktır. Çocuklarda NS'nin en sık sebebi MDH'dir.

## ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

NS, çok farklı etiopatogenezler sonucu ortaya çıkan bir sendrom olduğundan, patogenezi, altta yatan hastalığa göre değişiklik gösterir. Sekonder NS yapan hastalıklarda temel sebep, altta yatan hastalığın (diabetes mellitus, amiloidoz, lupus, ilaçlar, toksinler, vb.) süreçleridir. Primer (idiyopatik) glomerüler

hastalıklarda ise etiopatogenez genellikle kesinleşmemiş olup, daha çok non-inflamatuvar hasar NS'de rol alır.

## PATOLOJİ

NS'ye yol açan glomerüler hastalıklarda filtrasyon bariyerinde (endotel, glomerül bazal membran ve podosit ayakları çıkıntıları) patoloji mevcuttur. Normalde, bu bariyerden ancak çok küçük çaplı moleküller (50-100 nm'den küçük) geçebilirken, molekülün elektrik yüküne göre de, selektif bir geçirgenlik söz konusudur. Bu bariyerdeki boyut ve/veya elektriki seçicilikteki bozukluklar NS'ye yol açar.

## KLİNİK

NS, nefrotik düzeyde proteinüri, hipoalbuminemi, ödem, hiperlipidemi ve lipidüri ile karakterizedir.

**Proteinüri:** NS'nin temel bulgusudur. Normalde 24 saatlik idrarda protein atılımı 150 mg/gün altındadır. Erişkinde günde 3,5 gr/gün'den fazla proteinüri nefrotik düzeyde proteinüri olarak adlandırılır.

NS'de glomerüler proteinüri görülür. Glomerüler proteinüri, albumin gibi makromoleküllerin glomerül kapiller duvarından filtrasyonunun artması sonucu oluşur. Albuminüri glomerüler hastalığın belirteçidir. Proteinüri yalnız malnütrisyona yol açması yönünden değil özellikle de tubuluslere toksik etkisinden dolayı da önemlidir.

**Hipoalbuminemi:** NS'de hipoalbumineminin başlıca sebebi albuminüridir. Karaciğerde albumin sentezi artmasına rağmen albumin düzeyi çoğunlukla düşük seyredir. Özellikle küçük molekül ağırlıklı proteinlerin kaybı ön planda olduğundan büyük molekül ağırlıklı proteinlerin seviyeleri artabilir. Bu durum hiperkoagülabiliteye katkıda bulunur. Ciddi hipoalbuminemi kriteri olarak serum albumin düzeyi 2,5 gr/dL veya daha düşük değerler kabul edilmektedir. Tırnaklarda beyaz bantlar (Muehrcke bantları) hipoalbumineminin karakteristik bulgusudur.

**Ödem:** NS'de başvuruda en önemli bulgudur. Ödem hastalarda ayak bileklerinde ise malleoler, tibiada ise pretibial, göz kapaklarında ise bouffissure veya yaygın ise anazarka ödem şeklinde adlandırılır. NS'deki ödem çoğu kere anazarka tarzındadır. Anazarka tarzında ödemde tüm vücut ve vücut boşluklarını ödem sıvısı işgal eder. NS ödemi kalp yetmezliği



ödemi aksine yumuşaktır, kolayca iz bırakır, deri soluk renkli ve parlaktır. Sıvı birikimi vücut ağırlığının %3-5'ini geçtiğinde farkedilebilir.

Genel olarak ödemin; hipoalbüminemiye bağlı gelişen plazma onkotik basıncının azalmasına sekonder su-tuz tutulumu (underfill) veya böbrekten primer olarak sodyum ve su emilimindeki artışa bağlı (overfill) olarak gelişebildiği kabul edilmektedir.

**Hiperlipidemi:** NS'nin bir diğer bulgusudur. Hem trigliserid hem de kolesterol seviyelerinde artış ile karakterizedir. Hiperlipideminin proteinüri ve hipoalbüminemi nedeniyle lipid sentezindeki artma ve katabolizmasındaki azalma sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Ciddi NS'li hastalarda, serum kolesterolü 550 mg/dL'nin üzerinde olanlarda, 2 aylık bir süre içinde ksantelazma gelişebilir.

**Lipidüri:** Renal tubuler hücrelere yağ damlacıklarının girmesi ile oval yağ cisimleri oluşur.

NS hiperkoagülabilitateye neden olur. Koagülasyon proteinlerinin kan düzeyleri değişir. Antitrombin 3 seviyeleri azalırken faktör V, VII ve fibrinojen düzeyleri artar. Trombosit agregasyonu da artmıştır. Volüm eksikliği ve hemokonsantrasyonun da katkısıyla arteriyel ve venöz tromboz riski artmıştır. Albümin düzeyinin 2 g/dL'nin altına inmesi tromboz riskini artırır. En çok alt ekstremitelerde derin ven trombüleri, vena renalis trombüleri, pulmoner ve serebral emboliler görülür.

NS'li hastalar enfeksiyona duyarlıdır. Ödemde kolay bakteri üremesi, nefrotik derinin frajil olması, immün faktörlerin ödem ile dilüsyonu, IgG ve C3'ün idrarla kaybı ve çinko ve transferrin gibi normal lökosit fonksiyonları için gerekli elementlerin kaybı enfeksiyonu kolaylaştırır.

NS'de proteinüri, diyetle aşırı protein kısıtlaması ve defektif albümin sentezi vücutta negatif nitrojen dengesine yol açar. Kas kitlesinde önemli derecede kayıplar olur, ödem bu kaybı gizleyebilir.

NS'li hastalarda volüm kaybı, sepsis, bilateral renal ven trombozu, ilaç toksisitesi gibi çeşitli nedenler ile akut böbrek hasarı gelişebilir. Ayrıca primer hastalığa bağlı glomerüler hasarın şiddeti ve proteinürinin etkisi ile de kronik böbrek hasarı oluşabilir.

NS, glomerül hastalıklarına bağlı olarak primer olabildiği gibi, diyabetes mellitus, sistemik lupus eritematosus, amiloidoz gibi sistemik hastalıklara, enfeksiyon, malignite ve ilaçlara bağlı olarak sekonder olarak da gelişebilir. Primer glomerül hastalıkları MNP, FSGS ve çocuklarda daha sıklıkla görülen MDH olarak sınıflanmaktadır.

## TANI

NS, klinik ve laboratuvar bulgularıyla kolayca tanınabilecek bir durumdur.

## LABORATUVAR BULGULARI

Başvuruda hastalara tam idrar tahlili, tam kan sayımı ve biyokimyasal analizler yapılır. Glukoz, üre, kreatinin, elektrolitler, total protein, albümin, lipid düzeyleri, LDH, transaminazlar, serum protein elektroforezi ve C-reaktif protein düzeyleri değerlendirilir. Tam idrar analizi mutlaka mikroskopik inceleme ile tamamlanmalı; hematüri, lökositüri, silendirüri varlığı kaydedilmelidir. İdrar sedimenti genelde hücreden fakir olup lipidüri saptanabilir. Proteinüri miktar tayini için, 24 saatlik idrarda protein ve albümin bakılması altın standart olup idrar biriktirmesi zor olan hastalarda spot idrarda protein/kreatinin oranı veya albümin/kreatinin oranı değerlendirilir. Bunun için sabah ilk idrar ya da erken idrar tercih edilir.

Ayrıca glomerüler hastalığın etiyojisinin bulunması, ayırıcı tanı ve sekonder sebeplerin dışlanması için HbA1c, HBsAg, anti Hbc IgG, ve anti-HCV, anti-HIV, ANA, antids-DNA, ANCA, RF, C3-C4 düzeyi, serum protein elektroforezi, serum ve idrar immünelektroforezleri gibi ek ileri tetkikler gerekmektedir. Hastanın klinik durumuna göre başka ileri tetkikler de gerekebilir.

## RADYOLOJİ

NS'ye sebep olan hastalığın kesin olarak ortaya konmasında çoğunlukla böbrek biyopsisi gerekmektedir. Böbrek biyopsi oranları erişkinlerde çocuklardan fazladır. İleri yaş böbrek biyopsisi için kontrendikasyon değildir. Özellikle primer glomerüler hastalıklarda ve lupusta böbrek biyopsisi gerekliliği daha önemlidir. Anamnezi ve rutin laboratuvar bulguları NS ile uyumlu olan; diyabetiklerde retinopati varlığında, amiloidozda ise başka bir organda amiloid birikimi saptandığında, böbrek biyopsisi yapılmadan da hasta takip edilebilir. Proteinüri ile başvuran ve böbrek biyopsisi planlanan her hastaya üriner sistem ultrasonografisi yapılmalıdır. Ödeme bağlı olarak böbrekler büyük görülür.

Böbrek biyopsisi için daha çok, sol böbrek alt polden ultrason eşliğinde ince iğne biyopsisi yapılması tercih edilmektedir. Böbrek boyutları küçük veya kontrendikasyonu olanlarda böbrek biyopsisi yapılmaz. Böbrek biyopsisi, rutin olarak ışık mikroskopisi ve immüno Floresan mikroskopi ile incelenir. Ayrıca mümkünse elektron mikroskopi ile de bakılmalıdır.

## AYIRICI TANI

Ayırıcı tanıda ödeme (kalp yetersizliği, siroz vb.) veya hipoalbüminemiye sebep olan hastalıklar (malnutrisyon-malabsorbsiyon, karaciğer yetersizliği vb.) önemlidir. Bu durumlar anamnez, fizik muayene, idrar tetkiki ile diğer rutin laboratuvar ve görüntülemeler ile kolaylıkla dışlanabilir.

## TEDAVİ

Primer NS tedavisinde konservatif tedavi ve biyopsi sonucundaki hastalığa spesifik tedavi yapılır. Sekonder NS'nin tedavisinde ise altta yatan nedenin (enfeksiyon, malignite, ilaç vb.) tedavisi hedeflenmelidir.

Konservatif tedavide diyet düzenlenmesi, kan basıncı regülasyonu, proteinürinin azaltılması, ödem kontrolü, hiperkoagülabilité ve hiperlipidemi başta olmak üzere metabolik sonuçların ve enfeksiyonların tedavisi yapılır. Ayrıca nefrotoksik ajanlardan kaçınılması gerekir.

Hipertansiyon tedavisinde anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri (ACE-İ) ve anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) ilk seçenek olarak kullanılmalıdır. Non-dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokörlerinin proteinüriyi azaltma etkisi olabilir fakat renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) blokerlerini tolere edemeyenlere ve/veya ek tedavi olarak düşünülmelidir. Hipertansiyon, NS'li hasta grubunda volüm ilişkili olabileceğinden tedavide diüretikler de kullanılabilir. Hayat tarzı değişikliği (tuz kısıtlaması, kilonun ideal düzeye çekilmesi, düzenli egzersiz ve sigaranın bırakılması), tüm hipertansif hastalara önerilmelidir.

**Proteinüri:** Antiproteinürik tedavilerde ACE-İ ya da ARB grubu ilaçlar ilk seçenek olarak kullanılmalıdır. Hastanın diyetinde tuzu

kısıtlamasına uyum ile birlikte bu ilaçlar proteinüriyi (doz bağımlı olarak) %40-50'ye kadar azaltabilirler. Doz, hastanın tolere ettiği düzeye ve hedef kan basıncına ulaşıncaya kadar kademeli olarak artırılmalıdır. Bu ilaçların antiproteinürik etkileri, antihipertansif etkilerinden bağımsızdır. Non-dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokörleri, proteinüriyi azaltma amacıyla RAAS blokerlerini tolere edemeyenlere ve/veya ek tedavi olarak önerilmektedir.

**Hiperlipidemi:** NS'li hastalarda hastalığın remisyonu için gerekli optimal tedaviler verildiği halde dislipidemisi gerilemeyen hastalara diyet düzenlemeleri ve statinlerin kullanımı önerilmektedir.

**Antikoagülasyon:** Serum albümin düzeyi <2,0 g/dL olan, düşük-orta kanama riski olan ve tromboz için başka risk faktör olan hastalara profilaktik antikoagülasyon önerilmektedir.

Primer NS'li hastaların konservatif tedavi dışında çoğunlukla immünsupresif tedavi de alması gerekir.

## KAYNAKLAR

1. Öztürk S. Nefrotik sendrom. In: Yalçın AU, Yıldız A, Odabaş AR ve ark. Temel nefroloji. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2019:171-177.
2. Artunç F. Nefrotik sendrom. In: Afşar B, Akar H, Akı FT, ve ark. Türk nefroloji derneği nefroloji kitabı. Ankara: Akademisyen Kitabevi, 2021: 323-334.

# AKUT BÖBREK HASTALIĞI

Prof. Dr. Numan Görgülü

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

## GİRİŞ VE TANIM

Akut böbrek yetersizliği, böbrek fonksiyonlarının belirli bir süreyle, ani olarak bozulmasıdır. Böbreğin, zararlı artıkların temizlenmesi, sıvı-elektrolit ve asit-baz dengesinin sağlanması ve ilaçların detoksifikasyon ve eliminasyonunun sağlanması gibi metabolik görevleri; eritropoetin, D vitamini aktivasyonu, renin, kallikrein ve prostaglandinler yapımı gibi endokrin görevleri ve ayrıca glukoneogenez ve hormon ve düşük molekül ağırlıklı proteinlerin katabolizması gibi diğer görevleri vardır.

İdrar oluşumu, glomerüler filtrasyon ve tubuler transport mekanizmasıyla gerçekleşir. Renal kan akımı: 1,100-1,200 mL/dk ve renal plazma akımı: 600-650 mL/dk'dir. Böbrekler, vücudumuzun %0,5'i ağırlığında (150 gr) olmasına rağmen kalp debisinin %20'sini alır, bu da 1,200 mL/dk'dir. Yani kalp debisi 5,500-6,000 mL/dk olduğuna göre her 5 dakikada bir vücudun tüm kanı böbreklerden süzülür. Glomerular filtration rate (GFR), her iki böbreğin tüm nefronlarından birim zamanda geçen plazmadan üretilen glomeruler filtrat miktarıdır. Normal değeri 90-125 mL/dk/1,73 m<sup>2</sup>dir.

Akut böbrek hastalığı, fonksiyonel ya da yapısal böbrek hasarına aşağıdakilerden birinin eşlik etmesi olarak da tanımlanabilir:

- \* Kırk sekiz saat içerisinde 0,3 mg/dL kreatinin yükselmesi,
- \* Yedi gün içerisinde bazal kreatinin değerinin  $\geq$ 50 yükselmesi,
- \* Altı saat boyunca idrar çıkışının <0,5 mL/kg/saat olması.

İdrar çıkış tanımları:

- \* Oligüri: <400 mL/24 saat,
- \* Anüri: <50-100 mL/24 saat,
- \* Mutlak anüri: 0 mL/24 saat,
- \* Poliüri: >2500-3000 mL/24 saat (Tablo 1).

## EPİDEMİYOLOJİ

Sıklığı, hastanede yatan hastalarda %5-20'ye, yoğun bakım ünitesinde takip edilenlerde ise %30-50'ye kadar yükselebilmektedir ve yüksek mortalite oranlarıyla ilişkilidir.

## ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

ABY oluş mekanizmaları açısından prerenal, intrarenal ve postrenal olmak üzere 3'e ayrılır.

**1. Prerenal ABY:** ABY olgularının büyük çoğunluğunu oluşturur (%50-80). Gerçek anlamda bir böbrek yetersizliği değil; fakat damar içi volüm depleasyonu (kanama, sıvı kaybı, transselüler sıvı birikim ve sekestrasyonu), sistemik vazodilatasyon (sepsis, anafilaksi, karaciğer yetersizliği, anestezi, vb.) veya ani kalp atım hacmi düşmesi gibi nedenlerle ortaya çıkan ciddi böbrek perfüzyonu azalmasına sağlam böbreğin verdiği abartılı fizyolojik cevaptır. Böbrek hipoperfüzyonuna ek olarak preglomerüler (afferent arterioler) vazokonstriksiyon (NSAİİ, siklosporin gibi ilaçlar, hiperkalsemi, hepatorenal sendrom) ve postglomerüler (efferent arterioler) vazodilatasyon (ACEİ veya ARB kullanımı) varlığında prerenal ABY'nin ortaya çıkışı kolaylaşır ve seyri hızlanır.

**2. İntrarenal (intrinsik) ABY:** Sıklıkla, devam eden hipoperfüzyonun tübüler hasar oluşturmasıyla gelişir. Renal damarları, interstisyumu ya da nefronları ilgilendiren bütün patolojilerde ortaya çıkabilir. Renal toksinler direkt hasar nedeni olabilir.

**Glomerüler Hastalıklar İnflamasyon:** Glomerulopatiler, kriyoglobulinemi, Henoch Schönlein purpurası, SLE, ANCA ilişkili vaskülitler, Goodpasture sendromu.

**Trombotik:** DIC, trombotik mikroanjyopati ve hemolitik üremik sendrom.

Tablo 1. K-DIGO ABH evrelemesi 2012

Evre	Serum kreatinin düzeyi	İdrar miktarı
1	Bazal değerden 1,5-1,9 kat ya da >0,3 mg/dL artış	6-12 saat boyunca <0,5 cc/kg/saat
2	Bazal değerden 2,0-2,9 kat artış	$\geq$ 12 saat boyunca <0,5 cc/kg/saat
3	Bazal değerden 3 kat artış veya $\geq$ 4 mg/dL veya RRT başlanması $\geq$ 12 saat süren anüri	$\geq$ 24 saat boyunca <0,3cc/kg/saat olması

**İlaç ilişkili:** NSAİİ, antibiyotikler.

**İnfiltratif:** Lenfoma.

**Granülatöz:** Sarkoidoz, tüberküloz.

**Enfeksiyon:** Akut postinfeksiyöz glomerulonefritler, piyelonefrit.

**Metabolik:** Hiperkalsemi, Ig hafif zincirleri.

**Kristaller:** Ürat, okzalat, multipl miyelom, kolesterol kristal embolisi, rabdomiyoliz, renal arter veya ven trombozu, sepsis.

**İnterstitial nefrit:** Akut interstitial nefritlerin %75-90'ında sebep ilaçlardır.

### İlaça Bağlı Akut İnterstitial Nefrit

Bir hipersensitivite reaksiyonudur. Bu nedenle akut allerjik interstitial nefrit adı da verilmiştir. Doza bağımlı değildir. Tedavinin başlamasından sonraki 2-40 gün içinde gelişebilir. Eşlik eden başka hipersensitivite bulguları olmayabilir. Böbrek yetersizliği oligürik, nonoligürik, poliürik olabilir. Bögür ağrısı, ateş (%60-100), makülopapüler döküntü (%30-50), eozinofili (%30-60) görülebilir.

İdrar tahlilinde proteinüri <1 g/gün, hematüri ve piyüri, nadiren eozinofilüri görülür.

### Non-steroid Antiinflatuvar İlaçlara Bağlı AİN

Nefrotik sendrom tablosu görülür.

**Biyopsi:** Minimal değişiklik hastalığı veya membranöz nefropati saptanır.

Hipersensitivite reaksiyonu (ateş, döküntü, eozinofili) görülmez. Genellikle ilaca uzun süreli maruz kalma sonucu gelişir.

### Akut Ürik Asit Nefropatisi

Tümör lizis sendromunda gelişebilir. Ciddi hiperürisemi ve akut böbrek yetersizliği olur. İdrarda ürik asit kristalleri ve hematüri görülebilir.

**Önlemede:** Hidrasyon, idrarın alkalinizasyonu (sodyum bikarbonat, asetazolamid), allopurinol kullanılır.

## AKUT TUBULER NEKROZ

İskemik ve toksik ATN, intrarenal ABY olgularının %90'ını oluşturmaktadır. Çoğu kez toksik ve iskemik sebepler birlikte rol oynar.

**a) İskemik ATN:** Prerenal ABY'deki faktörler (uzaması veya şiddetli olması); hipovolemi, düşük kalp atım hacmi, sistemik vazodilatasyon, renal vazokonstriksiyon, obstetrik komplikasyon (postpartum kanama, abruptio placenta, preeklampsi ve eklampsi, septik abortus).

**b) Toksik ATN:** Ekzojen: Aminoglikozid, siklosporin, sisplatin, radyokontrast madde, asetaminofen, amfoterisin B, kriminal abortif maddeler vb.

**Endojen:** Miyoglobürik ATN, non-travmatik rabdomiyoliz, ezilme sendromu.

**Hemoglobürik ATN:** Yanlış transfüzyon, intravasküler hemoliz yapan ilaçlar, enfeksiyonlar, yılan-böcek sokması).

Hiperkalsemi, plazma hücre diskrazileri (miyelom) vb.

### ATN'de Klinik

Başlangıç dönemi→ tolerans dönemi→ akut üremik sendrom dönemi (oligürik dönem)→ poliüri dönemi→ iyileşme dönemi

**3. Postrenal ABY:** Olguların %5-10'unda görülür. İdrar yollarının böbrekten üretraya kadar çeşitli düzeylerde içten tıkanması veya dıştan baskıya uğramasıyla oluşur. Hastanın öyküsünde taş düşürme, miksiyonda zorlanma, pollaküri gibi yakınmalar bulunabilir. Postrenal ABY nedenleri:

**1. İntrinsik:** İntralüminal: Taş, pıhtı, papiller nekroz.

İntramural: Üretral stenoz, prostatik hipertrofi veya malignite, mesane tümörü, radyasyon fibrozisi.

**2. Ekstrinsik:** Pelyik maligniteler, retroperitoneal fibrozis.

Artmış intratubuler basınç + iskemi→ renal disfonksiyon.

## PATOLOJİ

### Prerenal

Akut böbrek hasarına yol açan en sık neden %40-55 oranında prerenal azotemidir. Erken dönemde hipoperfüzyon bazı sistemlerle kompanse edilmeye çalışılır. Hipovolemi durumunda sistemik kan basıncının düşmesi ile arteriyel (karotis sinüsü) ve kardiyak baroreseptörlerin uyarılması sonucunda kompensasyon amaçlı sempatik sinir sistemi ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aktivasyonu, arjinin vazopressin salınımı, norepinefrin ve diğer katekolaminlerin üretiminde artış gibi çeşitli nörohumoral yanıtlar ortaya çıkar. Afferent arteriöl vazodilatasyonu ve efferent arteriöl vazokonstriksiyonu gelişir ve intraglomerüler basınç artırılır. Eğer erken dönemde altta yatan neden düzeltilirse tamamen geri döner. İskemi uzarsa akut tubuler nekroza ilerler.

### İntrarenal (İntrinsik)

#### Akut tubuler nekroz

İskemi ve nefrotoksinler, hasarın en sık sebebidir. Erken dönemde özellikle proksimal tübül hücreleri etkilenir. Bu dönemde peritübüler inflamatuvar hücreler belirginleşmeye başlar. İdame fazında hücreler yenilenmeye başlar ve iyileşme fazında da organ fonksiyonları geri döner.

#### \*İnterstitial hasar

İnterstisyumda inflamasyon sonucunda tübül fonksiyonlar azalır. İlaçlara bağlı hipersensitivite reaksiyonlarında bazen granülomlar görülebilir. Fibrozis ve atrofi gelişmesi olayın kronikleştiğinin göstergesidir.

### \*Vasküler

TTP, HÜS ve HELLP sendromu gibi durumlarda glomerüler kapiller damarlarda tromboz ve mikrovasküler hasar olur. Poliarteritis nodoza hastalarında arkuat arter ve dallarında tutulum ile iskemik hasar gelişebilir. Aterosklerotik damar hastalıklarında aterom plaklarının kopması sonucunda böbrekte ateroembolik hastalık oluşabilir.

### \*Glomerulonefrit

Vaskülitler ve immünolojik diğer hastalıklara bağlı görülebilir.

### Postrenal

Akut obstrüksiyonda artan intratubuler basınç nedeniyle GFR azalır. Daha sonra ortaya çıkan renal kan akımında azalma ve inflamasyona bağlı olarak gelişen intrarenal vazokonstriksiyon GFR'yi daha da düşürür. Bu durum, zamanında geriye döndürülemezse inflamatuvar ve fibrotik süreçlerin aktivasyonuculu renal parankimal hasar oluşturur.

## KLİNİK

Genellikle herhangi bir semptomla değil, laboratuvar tetkikleri sonucunda tanınır. Hastalarda anoreksi, halsizlik, bulantı, kusma ve kaşıntı görülebilir. İdrar çıkışında azalma önemli bir bulgudur. Prerenal azotemide hastanın deri turgoru azalmış, cildi kuru görülebilir. Eğer hasta volüm yüklenmeye başlarsa nefes darlığı ortaya çıkar. Fizik muayenede juguler venöz distansiyon, pulmoner raller ve periferik ödem görülebilir. Postrenal ABY'de obstrüksiyon üretra veya mesane boynu düzeyinde ise palpasyonla büyümüş, gergin ve hassas mesane ele gelir (glob vesicale).

## RADYOLOJİ

### Renal USG→ etiyoloji

Küçük böbrekler: Kronik böbrek hastalığını düşündürür.

Normal büyüklükte böbrekler:

Hiperekojenik ise AGN, ATN. Normal ekojeniteli ise prerenal, renal arter trombozu düşünülebilir.

Büyük böbrekler: İnfiltrasyon, renal ven trombozu.

Bilateral hidronefroz: Postrenal hasarı düşündürür.

## LABORATUVAR BULGULARI

**Potasyum:** Oligürik olgularda günlük serum K yükselmesi 0,5 mmol/L kadardır. Temel nedeni idrarla atılımının azalmasıdır. Üremik metabolik asidoz da hücreden K açığa çıkartarak hiperpotasemiye katkı yapar. Hafif hiperkalemi (<6 mmol/L) genellikle asemptomatiktir. Daha yüksek K değerlerinde EKG'de T sivrililiği, PR uzaması, P yassılaştırması, QRS genişlemesi ve sol

aks deviasyonu oluşur. Bu zeminde bradikardi ve kalp bloku görülür. Sonraki aşamada ventriküler taşikardi, fibrilasyon ve asistoli ile hasta ölebilir.

**Üremi:** İdrarla protein katabolitleri ve azotlu yıkım ürünlerini atamayan hastada, renal yetersizliğin derecesi ve hastanın katabolik statüsü ile ilgili olarak değişen şiddette üremi bulguları ortaya çıkar.

**Ürik asit:** Glomerul filtrasyonu ve proksimal tubuler sekresyonla ürik asit atılımının durmasına bağlı ürik asit retansiyonu ve asemptomatik hiperürisemi (12-15 mg/dL) olağandır. Ürik asitin daha da yüksek olması akut ürik asit nefropatisi olasılığını akla getirir.

**Kalsiyum ve fosfor:** Fosfat retansiyonu ve hiperfosfatemi (5-10 mg/dL) görülür. Aşırı katabolik hastada veya süratli hücre ölümüyle birlikte giden rabdomyoliz, hemoliz veya tümör lizisli ABH olgularında ciddi hiperfosfatemi (10-20 mg/dL) ortaya çıkar. Serum kalsiyum ile serum fosfat çarpımının 55'i aştığı durumlarda metastatik kalsiyum fosfat çökmesi görülür. Bu ise hipokalsemi eğilimi yaratır.

**Magnezyum:** Diyetle alınan Mg'nin idrarla atılımı azaldığı için oligürik ABH'de hafif ve asemptomatik hipermagnezemi görülür.

**Hiponatremi:** Volüm yüklenmesine bağlı hiponatremi görülebilir.

**Metabolik Asidoz:** Günlük metabolizma ile oluşan 50-100 mL sülfürik ve fosforik asit gibi non-volatil fiks asitlerin idrarla uzaklaştırılmaması sonucunda artmış anyon açıklığı metabolik asidoz oluşur.

## TANI VE AYIRICI TANI

İntrarenal ABH tanısı için öncelikle prerenal ve postrenal ABY ekarte edilmelidir. Oligüriye rağmen konsantrasyonu düşük (izostenürik), sodyumu yüksek bir idrar varlığı ABY'nin prerenalden intrarenal aşamaya geçtiğinin önemli bir kanıtıdır (Şekil 1).

	İdrar Dans.	İdrar Osm.	U Osm / P Osm	İdrar Na	U Cr / P Cr	U üre / P üre	Serum BUN/ Cr	Fe Na <sup>+</sup>
Pre.-	>1020	>500	>1	<20 mEq/l	>40	>10	>10	<%1
Intra.-	~1010	<350	<1	>40 mEq/l	<20	<2	10	>%3

Şekil 1.

KBY ile ayırımında uzun süreli hastalık semptomları, varsa kronik renal hastalıkla uyumlu anamnez, kaşeksi, solukluk, kanama olmaksızın başlangıçta derin anemi, uzun süreli noktüri, renal osteodistrofi belirti ve bulguları, üremik nöropati belirti ve bulguları ve USG'de böbreklerin küçük bulunması gibi hususlar



KBY lehinedir. ATN'de idrar sedimentinde tubulus hücre ve silindirleri, kahverengi geniş pigmentli ABY silindirleri öne çıkar. İdrarda glomerüler proteinüri, hematüri ve eritrosit silindirleri ile birlikte nefritik veya nefrotik ödem, vaskülit bulguları glomerülopatiye işaret edebilir.

Hemoptizi, Goodpasture sendromu veya granülomatoz polianjitis ile deri döküntüsü poliarterit veya SLE ile ilgili olabilir. Böbrek lojunda ağrı, renal arter veya ven tıkanması veya böbrek kapsülünün gerilmesine (şiddetli ve akut piyelonefrit) işaret eder. İlaç alımı anamneziyle birlikte makulopapuler veya purpurik deri döküntüsü, kaşıntı, ateş, artralji; allerjik akut interstisyel nefriti akla getirir. Bu olgularda idrarda piyüri, tubulus epitel hücreleri, granüler silindir, lökosit silindiri ve eozinofillere rastlanması destekleyici bulgudur. Renal vasküler nedenlerden şüphe edildiğinde renal anjiyografi önemli bir tanısal yöntemdir. Özellikle vaskülit ve glomerulopatiler açısından ve nedeni başka türlü aydınlatılmayan olgularda böbrek biyopsisi tanı koydurur.

## TEDAVİ VE PROGNOZ

### ABH'nin Tedavisi

- 1) Predispozan faktörlerin ortadan kaldırılması
- 2) İdrar miktarının artırılmaya çalışılması

### Konservatif tedavi yöntemleri- Proteinli gıdaların kısıtlanması

- Sıvı-elektrolit, asit-baz dengesinin düzenlenmesi
- Yeterli miktarda kalori verilmesi
- Kullanılan ilaçların dozunda gerekli değişikliklerin yapılması
- Hastayı yoğun izlemeye alarak gerektiği anda diyaliz yapılması

### Acil diyaliz endikasyonları şunlardır

1. Ciddi hiperpotasemi (>6,5 mEq/L),
2. Ağır metabolik asidoz (pH <7,1),
3. Volüm yüklenmesi,

4. Üremik semptomlar: Bulantı, kusma, tremor, konfüzyon, ensefalopati,

5. Oligüri veya anüri,

6. Serum kreatinin düzeyinin >7 mg/dL olmasıdır.

Hiperpotasemi >6,5 mmol/L ise veya ciddi EKG bulgusu varsa, mortalite artacağından acil medikal tedavi gereklidir:

1. İV 10 mL %10 kalsiyum glukonat: Potasyumun kardiyak etkisini bloke eder.

2. İnsülin ve glukoz, NaHCO<sub>3</sub> ve beta-2 agonist ilaçlar: Potasyumu hücre içine sokar.

3. Loop veya tiazid diüretikler, katyon değiştirici reçineler ve hemodiyaliz: Potasyum vücuttan uzaklaştırır.

Diyaliz için kullanılan teknikler şunlardır:

1- Akut intermittan hemodiyaliz

2- Sürekli venövenöz hemodiyafiltrasyon 3- Akut periton diyalizi

### ABH'nin prognozu

- Mortalite %40-60'tır.

- Postoperatif veya travmayı takip eden ABH'de mortalite %50-70'tir.

En önemli mortalite nedenleri:

1. Enfeksiyonlar
2. Kardiyovasküler hastalıklar
3. Gastrointestinal kanama
4. Sıvı ve elektrolit dengesizlikleri

- Yaşayanların %60'ında serum kreatinini normal sınırlara gelir. %25'inde serum kreatinini 1,5-3 mg/dL düzeyinde kalır. %10'unda, 3 mg/dL'den fazladır. %5-30 hastada ise, SDBY gelişmektedir.

## KAYNAK

Dursun B. Akut Böbrek Hasarının Tanımı ve Epidemiyolojisi, 1. baskı, Güngör Ö, Koçyiğit İ, Nefroloji Kitabı 2. cilt, Ankara, Akademisyen Kitabevi, 2021;891-941.

# KRONİK BÖBREK HASTALIĞI

Prof. Dr. Taner Baştürk

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

## GİRİŞ VE TANIM

Kronik böbrek hastalığı (KBH) dünyada ve ülkemizde epidemiyolojik halini almış önemli bir halk sağlığı sorunudur. Giderek artan sıklığı, neden olduğu yüksek morbidite ve mortalite oranları, yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemesi, büyük ekonomik yük getirmesi nedeniyle toplumsal yükü büyük olan bir hastalıktır. KBH ile değişik etiyolojilere bağlı olarak böbrek parankimasında geri dönüşümsüz iltihabi ve dejeneratif değişikliklerin ortaya çıktığı hastalık grubu anlaşılır.

Kronik böbrek yetmezliği, böbrekte sebebine bakılmaksızın, 3 aydan daha fazla süren fonksiyon kaybı (böbrek hasarı olsun veya olmasın) ve/veya yapısal hasarlanma (eGFR azalması olsun veya olmasın) olarak tanımlanabilir. e-GFR serum kreatinin düzeyi ile hesaplanır, eGFR <60 mL/dk/1,73 m<sup>2</sup> azalmış böbrek fonksiyonlarına işaret eder. Albüminuri (albümin/kreatinin ≥30 mg/g), idrar sediment anormallikler, tubüler bozukluklara bağlı elektrolit anormallikleri histoloji tarafından tespit edilen anormallikler, görüntüleme ile tespit edilen yapısal anormallikler ve böbrek nakli öyküsü böbrek hasarı belirteçleridir. Tanımlamadaki kullanılan 3 ay, akut böbrek yetmezliğinden ayırıcıdır. KBH seyirinde böbrek fonksiyonlarının düzeyi beş evreye ayrılmaktadır (Tablo 1).

## EPİDEMİYOLOJİ

Bütün evreleri hesaba katıldığında KBH sıklığının toplumlar arasında büyük değişkenlik göstermesine rağmen, ortalama %10-15 oranında görülmektedir. Ülkemizde KBH prevalansı %15,7 olarak bulunmuştur.

## ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

KBH'deki etiyolojik faktörlerin oranları ülkeye, ırka, yaşa ve cinsiyete göre değişmektedir. Genel olarak KBH'nin en sık görülen nedenleri diabetes mellitus, hipertansiyon, nefritler (glomerülonefritler, intersitiel nefritler vs), ürolojik nedenler (idrar yolu taşları ve idrar yolu tıkanmaları) ve kistik böbrek hastalıklarıdır. Ülkemizde son dönem böbrek yetmezliğine yol açan hastalıklar arasında ilk üç neden diabetes mellitus, hipertansiyon ve glomerülonefritler. Çocukluk yaş grubundaki hastalarda ise böbrek yetmezliğine götüren en önemli nedenler ise vezikoureteral reflü, tekrarlayan üriner enfeksiyonlar ve kronik glomerülonefritlerdir.

Her gün için vücuttan atılması gereken sabit bir metabolik toksik madde yükü (çoğu kez 600 mOsm/gün) vardır. Bu yük, sağlıklı kimselerde yaklaşık iki milyon nefron tarafından vücut dışına atılır. Öte yandan, altta yatan herhangi bir hastalığa bağlı olarak böbrek parankim kaybı ortaya çıktığında skleroza uğramış glomerüller devreden çıkacak, böylece diğer nefronların yükü artacaktır. Söz konusu nefronlarda ilk gözlenen değişiklik belirgin hipertrofi ve her bir nefrona düşen plazma akımının artmasıdır (hiperperfüzyon). Hiperperfüzyonda ön planda rol alan faktör afferent arteriyolün dilate olmasıdır. Nefron plazma akımının artışı glomerül filtrasyonunun artmasıyla sonuçlanır (hiperfiltrasyon). Her bir glomerül kapalı bir hacim gibi varsayılırsa, bu alana gelen kan hacminin artması ile intraglomerül hipertansiyon görülecektir. Bu hipertansiyon glomerül kapillerlerinde endotel hasarına ve mikroanevrizma oluşumuna yol açar. Endotel hasarı koagülasyonu uyarır; intraglomerül tromboz, fibroz ve glomerüloskleroz ortaya çıkar. Skleroza uğramış glomerüllerin devre dışı kalması ile geride kalan ve halen fonksiyone eden glomerüllerin yükü daha da artar; anlatılan olaylar tekrarlanır ve sonuçta bir kısır döngü gelişir. Söz konusu olaylar dizisinde renin-angiotensin-

**Tablo 1. Kronik Böbrek Hastalığının Evreleri**

GFH kategori	GFH (mL/dk/1,73 m <sup>2</sup> )	İsimlendirme
G1	≥90	Normal ya da yüksek
G2	60-89	Hafifçe azalmış
G3a	45-59	Hafif-orta derecede azalmış
G3b	30-44	Orta-ağır derecede azalmış
G4	15-29	Ağır derecede azalmış
G5	<15	Böbrek yetmezliği

aldosteron (RAA) sisteminin aktivasyonu önemli rol alır. Bu sistemin etkisi ile: a) sistemik kan basıncı artar; bunun bir yansıması olan intraglomerül basınç daha fazla yükselir, b). Efferent arteriyol konstriksiyonu ile intraglomerül basınç artışı belirgin hale gelir. Glomerüloskleroz gelişimine glomerüllerde hücre ve matris artışı da katkıda bulunur. Bu durum pek çok hormon, büyüme faktörü, lipidler, sitokinler, vazoaaktif maddeler ve büyütücü ("growth") faktörlerin etkisi ile ortaya çıkar. RAA sisteminin aktivasyonu sonucunda plazma düzeyi artan anjiyotensin-2 çok etkili bir büyüme faktörüdür ve glomerüldeki hem endotel, hem de mesangial hücrelerin proliferasyonunu artırır. Ayrıca, bu faktörün salınımını uyardığı

dönüştürücü büyüme faktörü-beta sitokini skleroza yol açar. Özetle, primer hastalıktan bağımsız bir şekilde yalnızca mekanik ve hormonal olaylar sonucunda bile böbrek yetersizliği ilerler (Şekil 1).

### Klinik ve Laboratuvar Özellikler

Kronik böbrek hastalığı başlangıç aşamasında genellikle sinsi seyrederek ve genellikle asemptomatiktir; öte yandan böbrek yetersizliği geliştiği zaman pek çok organ ve sistemde belirti ve bulgular ortaya çıkar. GFR yaklaşık 10-15 mL/dk düzeyine inince genel bir kırınlık, güçsüzlük, uykusuzluk, bulatı, kusma gibi non-spesifik semptomlar ortaya çıkar. Sonunda üremik sendromun bir parçası olarak yaygın organ disfonksiyonunun yansıtan diğer belirti ve bulgular gelişir.

Belirti ve bulguların patogenezi; a) böbrekle atılması gereken maddelerin kanda birikmesi, b) renal ve ekstrarenal endokrin disfonksiyon ve c) biyokimyasal anormallikleri düzeltebilmek için oluşturulan bazı sekonder kompensatris yanıtlar üremik belirti ve bulgulara yol açar.

**Deri bozuklukları:** Kaşıntı, yara iyileşmesinde gecikme, solukluk, tırnaklarda zayıflık ve küçülme, tırnak yataklarında beyaz çizgiler (muehrcke çizgileri) ya da tırnak uç kısımları normal dipler kahverengi, hiperpigmentasyon, üremik döküntü, ülserasyon, nekroz, deri turgurunda çoğu kez azalma.

**Gastrointestinal sistem bozuklukları:** Hiçkırık, parotis bezi iltihabı, gastrit, iştahsızlık, ağız içi iltihap, pankreas iltihabı, ülser, bulantı, kusma, gastrointestinal kanama, üremik ağız kokusu, metalik tat.

**Kardiyovasküler sistem bozuklukları:** Perikard iltihabı, ödem, hipertansiyon, miyokard zayıflığı, hızlanmış ateroskleroz, ritim bozukluğu, kapak sorunları.

**Pulmoner sistem bozuklukları:** Plevral efüzyon, üremik akciğer, akciğer ödemi.

**Sinir sistemi bozuklukları:** Stupor, koma, konuşma sorunları, uyku sorunları, demans, nöbet, polinöropati, baş ağrısı, sersemlik, duyarlılık, kas krampı, dikkat sorunları, yorgunluk, meningizm, huzursuz bacak sendromu, titreme, miyoklonus, ter işlevlerinde sorunlar, psişik sorunlar.

**Metabolik-endokrin sistem bozuklukları:** Glikoz toleransında azalma, hiperlipidemi, hiperparatiroidi, büyümede gerilik, hipogonadizm, cinsel iktidarsızlık, cinsel istekte azalma, hiperürisemi, yetersiz beslenme, hiperprolaktinemi.

**Sıvı-elektrolit bozuklukları:** Hipervolemi, hipovolemi, hiperpotasemi, hipopotasemi, hipernatremi, hiponatremi, hipokalsemi, hipofosfatemi, metastatik kalsifikasyonlar, tetani, hipermağnezemi.

**Asit-baz bozuklukları:** Artmış anyon açıklığı ve normal anyon açıklığı metabolik asidozlar.

**Hematoloji-immünoloji bozuklukları:** Anemi, eritrosit kırılabilirliğinde artış, kanama, lenfosit sayısında düşüş, enfeksiyonlara eğilim, immün hastalıklarda durulma, kanser, aşı kaynaklı immünitede düşüş, tüberkülin ve benzeri tanıtıl testlerde sorunlar.

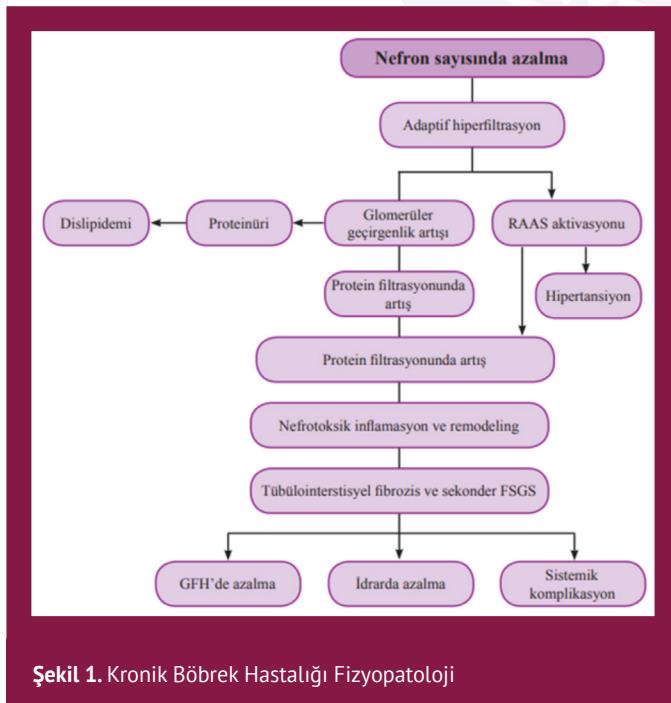
**Kemik bozuklukları:** Üremiye bağlı kemik hastalığı, hiperparatiroidi, amiloioz, D vitamini metabolizma sorunları, eklem iltihabı.

**Göz bozuklukları:** Nistagmus, myozis, asimetric pupil, bulanık görme, kırmızı göz.

**Psikiyatrik bozukluklar:** Dikkat sorunları, çevreyle uyumsuzluk, tedaviye uyumsuzluk, anksiyete, ajitasyon, depresyon, intihar eğilimi.

### Radyoloji

Böbrek ultrasonografisi, bazı böbrek hastalığı olgularının tanısında ve akut ile kronik böbrek yetmezliğinin ayrılmasında yararlıdır. Simetrik olarak küçük (<8,5 cm) böbreklerin varlığı ve ekojenitesi artışı KBH destekler. Buna karşılık, bazı istisnalar vardır: Diyabet, polikistik böbrek hastalığı, amiloioz gibi nedenlere bağlı bazı kronik böbrek hastalıklarında böbrek boyutları normal, hatta büyümüş olabilir. Başka görüntüleme yöntemleri KBH'nin nedeninin saptanmasında yararlı olabilir. Renal arterlerin Doppler ultrasonografi, böbrek sintigrafisi ve manyetik rezonans anjiyografi, renovasküler iskemik hastalıktan şüphelenilen hastalarda faydalıdır. Reflü nefropatisini dışlamak için voiding sistoureterografiden yararlanılır. Ayrıca böbrek boyutlarının normal sınırlar içinde olduğu ve daha az invazif incelemeler ile net bir tanının konamadığı hastalarda, tedavi edilebilir bir nedenden şüphelenildiğinde böbrek biyopsisi yapılmalıdır.



Şekil 1. Kronik Böbrek Hastalığı Fizyopatoloji

## AYIRICI TANI

Böbrek yetmezliği tanısından sonra öncelikle akut-kronik böbrek hastalığı ayırımı yapılmalıdır. Hastanın daha önceden böbrek hastalığının olduğunu bilmesi (nefrotik ve nefritik sendrom gibi) uzun dönem noktüri, varlığı, hastada kaşıntı veya nöropati gibi üremik semptomlar varsa akla önce kronik sorun gelir. En objektif bulgu iki taraflı ekonitesi artmış küçük böbreklerin varlığı ultrasonografide kolaylıkla saptanır. Üremik kemik hastalığı ve bant keratopati gibi bulgular sadece ilerlemiş hastalarda görülür. Anemi, hipokalsemi hiperfosfatemi, hiperparatroidizm KBH bulgularıdır ancak akut böbrek hasarında da karşımıza çıkabilir.

## TEDAVİ VE PROGNOZ

Kronik böbrek hastalarının tedavisi 2 aşamada incelenir:

**1. Konservatif tedavi:** Böbreklerin mevcut fonksiyonlarını koruyabilme amacına yönelik tedavidir. Bu yöntemler diyet uygulamalarını ve değişik ilaç tedavilerini içerir.

**a) Diyet tedavisi:** Diyet tedavisinde temel uygulama protein kısıtlamasıdır. Protein kısıtlaması ile hiperfosfatemi ve metabolik asidoz daha hafif olur; ayrıca böbrek hastalığının ilerlemesi yavaşlayabilir. Düşük proteinli diyet uygulamasında günde 0,6-0,8 gr/kg miktarında yüksek biyolojik değerli protein içeren diyetler önerilir.

**b) Hipertansiyonun tedavisi:** Kronik böbrek hastalarındaki hipertansiyonun patogenezinde ön planda rol oynayan iki faktör renin-angiotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonu ve (ileri böbrek yetersizliği aşamasında) sodyum ve su retansiyonudur. Hipertansiyon tedavisinin ilk aşamasında tuz kısıtlaması yapılır. Bu amaçla günlük tuz alımının 4 gr'nin, bazı hastalarda ise 2 gr'nin altına indirilmesi şarttır. Hipertansiyonun farmakolojik tedavisinde anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri (ACEİ) veya anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) seçkin ilaçlardır. Kronik böbrek hastalarında kalsiyum antagonistleri, beta blokerler, alfa-blokerler, diüretikler ve alfa-metil dopa da hipertansiyon tedavisinde kullanılabilir.

**c) Proteinürinin azaltılması:** Primer olaydan bağımsız bir şekilde proteinürinin hem kendisi, hem de yol açtığı hipovolemi ve hiperlipidemi böbrek hastalığının seyrini olumsuz yönde etkiler. Bu nedenle kronik böbrek hastalığının temel tedavisi yanında ACEİ veya ARB selektif bir şekilde intraglomerüler basıncı, dolayısı ile net filtrasyon basıncını ve böylece de proteinüriyi azaltır.

**d) Hiperfosfateminin tedavisi:** Hastalar diyetle günde en çok 800 mg fosfor almalıdır. Ancak, bazı durumlarda yalnızca diyet uygulaması ile hiperfosfatemi önlenemez; gıdalardaki fosforun emilimini önlemek üzere bağırsakta fosfor bağlayan ajanlar

(alüminyum hidroksit, kalsiyum karbonat veya kalsiyum asetat ya da sevelamer, lantanyum) kullanılır.

**e) Hiperlipideminin tedavisi:** Kronik böbrek yetersizliğinin tipik histopatolojik bulgusu olan glomerülosklerozun ateroskleroz ile pek çok benzerliği vardır. O nedenle, kan lipid düzeylerinin düşürülmesi ile böbrek hastalığının seyri de olumlu yönde etkilenebilir.

**f) Anemi tedavisi:** Öncelikle patogenezinde demir, vitamin B12 ve folik asit eksikliği gibi basit ve ucuza tedavi edilebilen faktörlerin rol alıp almadığı araştırılır. Endikasyon varlığında eritropoez uyarıcı ajanlar kullanılır.

**g) Sıvı-elektrolit ve asit-baz metabolizması bozuklukları:** Su ve tuz retansiyonu varlığında tuz kısıtlaması yapmak ve diüretikleri kullanmak gerekir. Bu amaç için seçkin ilaç furosemiddir. Hiperpotasemi varlığında potasyumu fazla miktarda içeren gıdalardan (kayısı, muz, kivi, turunçgiller, çikolata, mantar, patates vb.) kaçınılır. Bağırsakta potasyum bağlayan ilaçlar (polistiren sülfonat, patiromer, sodyum zirkonyum siklosilisat ) kullanılır. Metabolik asidoz varlığında (serum bikarbonat düzeyi 16 mEq/L altına düşerse) hastalara oral yoldan sodyum bikarbonat ile alkali replasmanı yapılır;

**2. Replasman tedavileri:** Yetersizliğin çok ilerlediği ve vücudun gereksinimlerinin hiç bir şekilde karşılanamadığı durumlarda hastayı hayatta tutabilmek için böbreğin görevlerini yerine getirecek (replase edecek) alternatif tedavi yöntemlerine lüzum vardır. Bu tedavi yöntemleri diyaliz (hemodiyaliz veya periton diyaliz) veya transplantasyondur; her ikisine kısaca replasman tedavileri adı verilir

Altta yatan hastalığın nedeni, sahip olduğu GFR düzeyi, albüminüri düzeyi ve sahip olduğu komorbiditeler (kardiyovasküler hastalıklar, diabetes mellitus vb.) bu hastalarda prognozu belirlemektedir. Mortalite oranları genel popülasyona göre daha yüksek olup kardiyovasküler hastalıklardır ve enfeksiyonlar en önemli nedenleridir.

## KAYNAKLAR

1. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005;67:2089.
2. Skorecki K, Chertow G, Marsden P, Taal M, Yu A (2015). Brenner & Rectors *The Kidney*, (10. Edition). Elsevier. ( Adaptation to Nephron loss and Mechanisms of Progression in Chronic Kidney Disease. Section VIII. Volume II. 1736-1780.)
3. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010;375:2073.
4. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:136.



# TÜBÜLOİNERSTİYEL NEFRİTLER

Prof. Dr. Dede Şit

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

## TÜBÜLOPATİLER

Primer olarak renal tübül hücre hasarının eşlik eden inflamatuvar infiltratlar ve ödem varlığı ile karakterize farklı bir hastalık grubudur. Tübüller ve interstisyum böbreklerin total kitlesinin yaklaşık %80-90'ını temsil eder ve bu bölgelerde meydana gelen hasar yapısal veya fonksiyonel olabilir. Glomerüler ve vasküler yapıların etkilenmesi belirgin değildir veya hiç yoktur. Hastalık tübulointerstiyel nefritler, interstiyel nefritler, vs. gibi adlarla da bilinir. Geleneksel olarak interstiyel nefritler klinik ve morfolojik olarak;

1. Akut interstiyel nefritler (AIN)
2. Kronik interstiyel nefritler (KIN)

## AKUT İNERSTİYEL NEFRİTLER

AIN, interstisyumda ödem, polimorfnüveli lökositler (PNL), eosinofil ve lenfositler gibi akut inflamatuvar hücrelerin katıldığı inflamatuvar infiltratlar ile karakterize akut seyir gösteren, erken tedavi ile sıklıkla geri dönüşlü bir hastalıktır. Olayı başlatan bir etken veya ilaç/toksin vs. maruziyeti vardır. En sık ilaç tedavilerine bağlı gelişir. Olay tipik diğer akut böbrek hasarına (ABH) neden olan diğer patolojiler gibi günler haftalar içinde meydana gelmektedir.

AIN, kronik böbrek hastalığına (KBH) yol açabilen akut böbrek hasarının (ABH) sık görülen (intrensek ABH'nin en sık ikinci) nedenlerinden biridir.

İlk olarak 1860 yılında Biermer tarafından tanımlanmış ve 1898 yılında Councilman tarafından klinik antite olarak sunulmuştur.

**İnsidans:** Klinik senaryoya göre değişkendir; gerçek sıklık bilinmiyor. AIN olgularının büyük çoğunluğu, özellikle metisilin olmak üzere beta-laktam antibiyotiklere maruz kalma sonucu meydana gelir. Bununla birlikte, antibiyotikler dışındaki ilaçlar, enfeksiyonlar ve diğer altta yatan durumlar da klinik olarak önemli nedenler olarak kabul edilmektedir. Proteinüri veya hematürisi olan asemptomatik hastalarda %0,7, etiyojisi bilinmeyen hospitalize ABH hastalarında %10-15 (tüm ABH %2-3'ü) sıklıkta görülebileceği bildirilmektedir. Tüm yaş gruplarında görülebilirse de yaşlı popülasyonda daha sık, çocuklarda nadirdir. Bir raporda, biyopsi ile kanıtlanmış AIN yaşlı hastaların %3,0'ında, genç hastaların %1,9'unda görülmüştür. Son yıllarda prevalansı giderek artmıştır; yaşlı popülasyon/nefrotoksik

ajanların kullanımı artmış, komorbiditeler siktir ve tanısız teknik olanaklar gelişmiştir. Günümüzde %70-90 neden ilaçlar ve toksinlerdir. Genel olarak AIN olgularının %70-75'i ilaçlara, %10-20'si sarkoidoz, multipl miyeloma, Sjögren sendromu ve sistemik lupus eritematozus (SLE) gibi sistemik hastalıklara, %4-10'u enfeksiyonlara ve %5'ten az oranında tübulointerstiyel nefrit ve üveit (TINU) sendromu ve anti-tübül bazal membran (anti-TBM) hastalığına bağlı geliştiği sanılmaktadır.

**Etiyoloji:** Ana neden ilaçlardır. Enfeksiyonlar ve sistemik hastalıklar antibiyotik çağından önce daha sık AIN'ye neden olabiliyordu. Günümüzde olguların bir kısmının nedeni hala bulunmamaktadır (idiyopatik AIN). AIN nedenleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

**Histopatogenez ve Patoloji:** Histolojik olarak interstiyel ödem, T lenfositleri ve monositlerin hakim olduğu diffüz yama tarzında hücre infiltrasyonu ile karakterizedir. Eozinofiller, plazma hücreleri ve nötrofiller de bulunabilir (Şekil 1). Klasik "tübülit" lezyonu, inflamatuvar hücreler, tübül bazal membranı etkilediğinde meydana gelir (anti-TBM). Bazı histolojik özellikler, spesifik AIN nedenlerini işaret edebilir. Örneğin non-kazeifiye granümatöz reaksiyon herhangi bir AIN formunda görülebilse de özellikle sarkoidoz için tipiktir.

Klinik ve histopatolojik bulgular, tübulointerstiyel hasarı başlatan ve sürdüren immün aracılı bir mekanizmaya güçlü bir şekilde işaret etmektedir. Antijen sıklıkla ilaç, toksin veya enfeksiyon ajanıdır. Hasar, endojen (Tamm-Horsfall mukoproteini, megalin ve tübül bazal membran bileşenleri) veya ekzojen antijenlerin (ilaç, toksin ve enfeksiyöz ajanlar), antijen sunan lenfositlere sunulmasıyla başlar ve T-hücrelerinin aktivasyonu, kompleman aktivasyonu, sitokin salınımı, adezyon moleküllerinin ekspresyonunun artışı ile sonuçlanır. AIN'de meydana gelen bu morfolojik değişiklikler sıklıkla geri dönüşlü olsa bile ilerleyip fibrozis ve KIN'ye neden olabilir. Transforming büyüme faktörü- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), platelet kaynaklı büyüme faktörü- $\beta$  (PDGF- $\beta$ ) ve fibroblast büyüme faktörü-2 (FGF-2) gibi moleküller aktive olup interstiyel fibroblast proliferasyonunu ve fibrozisi başlatarak hadisenin kronikleşmesine neden olabilirler.

**Klinik Görünüm:** Başlangıç genellikle birden fazla ilaca maruz kalan hastalarda böbrek fonksiyonunda akut veya subaküt bir düşüşü şeklindedir. İlaçlara bağlı AIN tipik olarak ilaçla maruziyetten 7-10 gün sonra böbrek fonksiyonlarından bozukluk saptanırken non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar



(NSAİ) ve proton pompası inhibitörleri (PPI) gibi ilaçlarla maruziyetten haftalar veya aylar sonra AIN gelişebilir. Sistemik hastalık, metabolik bozukluklar veya enfeksiyonla ilişkili AIN'nin süresi daha çeşitlidir ve daha uzundur.

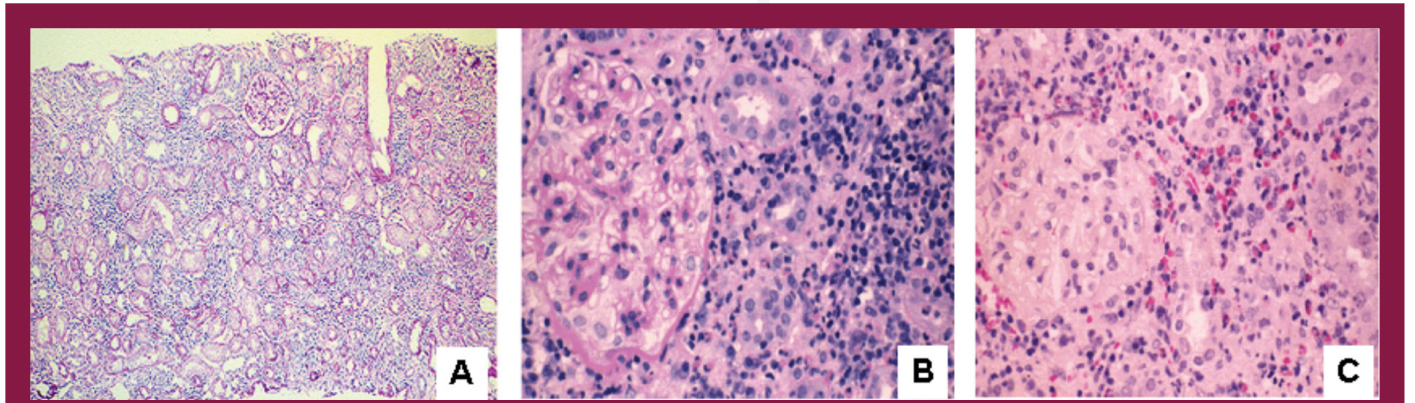
Kırgınlık, halsizlik, bulantı-kusma, oligüri gibi özgül olmayan belirti ve bulgular olabilir. Hastalığa ait özgül bir belirti ve bulgu yoktur. Öyküde ilaç veya toksin ile temas genellikle vardır. Bununla birlikte deri döküntüsü, artralji ve eozinofiliden oluşan "klasik triad" sık değildir (%5-10) ve genellikle NSAİ ile kıyasla, penisilin türevleri gibi bazı ilaçlarla meydana gelen AIN olgularında daha yaygındır. Hastalarda klinik bulgular:

**(1) Renal bulgular;** ABH kliniği ile başvuran ve renal, pre/postrenal hastalık öyküsü olmayan hastalarda AIN düşünülmelidir. Böbrek

yetmezliği hafif veya orta şiddette olabilir. Olguların üçte birinde renal replasman tedavileri gerekebilir. Kronik böbrek hastalığı ve multipl komorbiditesi olanlarda AIN gelişimi sıktır. AIN'de görülen renal bulgular ve görülme sıklıkları Tablo 2'de özetlenmiştir.

Değişik derecelerde hipertansiyon saptanabilir, ödem ise nadiren görülür ve genel olarak ağır değildir.

**(2) Ekstrarenal bulgular;** ateş sık bir bulgudur ve tüm olguların %50'sinde ve ilaca bağlı AIN'li hastaların %30'unda mevcuttur. Deri döküntüsü hastaların üçte birinde rapor edilir ve genellikle makülopapüler veya morbilli formda olup tipik olarak gövdeyi tutar. Ayrıca ilaç hipersensitivitesine bağlı deri döküntüleri de sıklıkla görülebilir. Hemoliz, hepatit ve anemi gibi bulgularda nadir değildir.



**Şekil 1.** Akut interstisyel nefritin hematoksilin ve eozin boyası ile ışık mikroskopisi ile görünümü. Diffüz interstisyel inflamatuvar infiltrasyon (A); inflamatuvar hücrelerin yaygın interstisyel infiltrasyonu (B) ve eozinofillerin diffüz interstisyel infiltrasyonu (C)

**Tablo 1.** Akut tübulointerstisyel nefrit nedenleri

Neden	Etken	Sıklık (%)
<b>İlaçlar/toksinler</b>	<b>Antiyotikler;</b> β-laktamlar, sülfonamidler, rifampin, kinolonlar, vankomisin, aminoglikozidler, asiklovir, indinavir <b>Analjezikler;</b> non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar <b>Diüretikler;</b> tiazid ve kulp diüretikleri <b>Antineoplastik ilaçlar;</b> ifosfamid, immune checkpoint inhibitörleri (ipilimumab ve nivolumab), sorenfenib, sunitinib <b>Diğerleri;</b> proton pompası inhibitörleri, allopurinol, simetidin, mesalamin, vs.	70-90
<b>Enfeksiyonlar</b>	Renal parakimin direkt enfeksiyonları Sistemik enfeksiyonlar	5-10
<b>Sistemik hastalıklar</b>	Sistemik lupus eritematozus Sjögren sendromu Multipl miyeloma ve mikst esansiyel kriyoglobulinemi Lenfoproliferatif hastalıklar Sarkoidozis İnflamatuvar bağırsak hastalıkları	10-15
<b>İdiopatik</b>	Tübulointerstisyel nefrit ve üveit (TINU) sendromu Anti-tübüler bazal membran (anti-TBM)	<5
<b>Diğerleri</b>	Akut okzalit nefropatisi Allogreft rejeksiyonu IgG4 ilişkili nefrit Nefrokalsinozis	1-2

**(3) Diğer özgül bulgular; metisiline bağlı AIN;** klasik triad ile birlikte ekstrarenal bulguların eşlik ettiği anormal idrar bulguları tipiktir (genellikle böbrek fonksiyonları normaldir).

**Rifampine bağlı AIN;** ABH, ateş, gastrointestinal sistem semptomları, grip benzeri semptomlar karaciğer enzimlerinde yükselme, hemoliz, trombositopeni ve anti-rifampin antikolar karakterize ve böbrek biyopsisinde ciddi interstisyel infiltrasyon, hafif tübüler lezyonları eşlik ettiği klinik tablo ile kendini belli eder.

**Fenindion bağlı AIN;** ABH ve genellikle fatal seyirli hepatit ile ortaya çıkar.

**Allopurinole bağlı AIN;** kronik böbrek hastalığı olan hastalarda meydana gelir. Hepatik disfonksiyon, şiddetli deri döküntüleri (Stevens-Johnson sendromu) ve sitopeniler görülebilir.

**Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAII)** ise nefrotik sendrom kliniği ile ortaya çıkabilir.

**Laboratuvar:** Klinik bulgular gibi laboratuvar verileri de özgül değildir (Tablo 3). Ancak olguların hemen tamamında ABH tablosu olduğu için serum kreatinin, üre düzeylerinde artış, glomeruler filtrasyon hızında (GFH) yavaş ve istikrarlı düşüş saptanır. İlaçlarla ilişkili AIN olgularında bu düşüş ilaç alımından 7-10 gün sonra meydana gelir. Diğer majör laboratuvar bulguları arasında eosinofili, eosinofilüri ve idrar sediment anomalileri yer alır.

**Tablo 2. Akut tübulointerstisyel nefritin klinik özellikleri ve görülme sıklıkları**

Klinik özellikler	Yüzde (%)
Akut böbrek hasarı	100
Non-nefrotik proteinüri	93
Lökositüri	82
Mikrohematüri	67
Artralji	45
Diyaliz gereksinimi	40
Ateş	36
Eosinofili	35
Deri döküntüleri	22
Makrohematüri	5
Nefrotik düzeyde proteinüri	2

Hansel boyası ile idrardaki beyaz hücrelerin %1'inden fazlasını eozinofillerin oluşturması olarak tanımlanan Eozinofilüri, duyarlı ve özgül bir bulgu değildir. İlaçlara (beta laktam antibiyotikler) bağlı AIN değerlendirilirken önemlidir. Olmaması AIN olasılığını dışlamaz. Eozinofilüri sistit, prostatit, piyelonefrit, ateroembolik böbrek hastalığı, akut tübüler nekroz ve hızlı ilerleyen glomerülo nefrit de görülebilir. Eozinofili ve yüksek IgE düzeyleri ile birlikte ise duyarlılığı artmaktadır.

Düşük dereceli non-albümin komponentleri hakim olduğu proteinüri (<1 g/24 saat), lökositüri (%82), hematüri (makroskopik-mikroskopik) saptanır. AIN ve ayrıca tanıya giren diğer böbrek patolojilerinin karşılaştırmalı idrar bulguları Tablo 4'te verilmiştir.

İlaça bağlı TIN değerlendirirken önemlidir (Bx ile doğrulanmış AIN olgularını inceleyen bir çalışmada hastaların %67'sinde eozinofilüri saptanmış, %33'ün saptanmamış ve AIN olmayan hastaların %13'ünde eozinofilüri bulunmuştur).

Hastalarda tutulan tübüler segmente göre asit-baz ve elektrolit dengesizlikleri saptanabilir. Renal disfonksiyonla orantısız hiperkalemik, hiperkloremik metabolik asidoz gelişen hastalarda tübulointerstisyel disfonksiyondan şüphelenilmelidir.

**Görüntüleme:** Böbreklerin ultrasonografik tetkiki olanaklı her hastada yapılmalıdır. Tipik olarak normal ekojenitesi olan normal-hafif genişlemiş böbrekler görülür ve bulgular non-spesifiktir. Galyum-67 sintigrafisi ilk raporlarda AIN için spesifik olarak bildirilmiş, sonraki çalışmalarda bu durum doğrulanmamıştır. Günümüzde AIN ile akut tübüler nekrozun (ATN) klinik olarak ayırımının yapılamadığı ve böbrek biyopsisinin uygun olmadığı hastalarda ayırıcı tanıda galyum-67 sintigrafisi önerilmektedir. Pozitron emisyon tomografisi (PET) AIN tanısında daha hassas olabileceği son zamanlarda bildirilmektedir.

### Akut İnterstisyel Nefrit Nedenleri

**1. İlaçlarla ilişkili interstisyel nefritler:** Hemen hemen her ilaç AIN'ye neden olabilir, ilaç ile AIN arasında nedensel bağlantı, ilacı başlattıktan sonra böbrek fonksiyon bozukluğunun başlaması ve ilacı bıraktıktan sonra düzelmeye gözlemlenerek kurulur. Asemptomatik veya ciddi böbrek fonksiyon bozukluğuna

**Tablo 3. Akut interstisyel nefritlerde laboratuvar bulguları**

Laboratuvar bulguları	Özellikleri
Eosinofili	Tek başına özgül olmayan bir bulgu
Eosinofilüri	Duyarlılık %19,8-30,8 ve özgüllük %68,2-91,2
Üriner sediment	Hematüri, lökositüri, epitel hücreleri, eritrosit ve lökosit silindirleri
Proteinüri	<1 g/24 saat
FeNa (Fraksiyone Na ekskresyonu)	>%1
Proksimal tübüler defekt	Glikozüri, fosfatüri, aminoasitüri, bikarbonatüri
Distal tübüler defekt	Hiperkalemi distal renal tübüler asidoz, Na kaybı
Medüller defekt	Nefrojenik diabetes insipidus, anemia

yol açmayan ilaçlar da göz önüne alındığında gerçek sıklık bilinmemektedir. Doza bağımlı değildir, aynı ilaçla tekrar karşılaşıldığında AIN tekrarlayabilir.

**a) Antibiyotikler:** Metisilin ve diğer  $\beta$ -laktam antibiyotikler yaygın AIN nedeni olan antibiyotiklerdir. Metisilin immünojeniktir ve diğer ilaçlardan daha sık olarak hipersensitivite sendromuna yol açar (10 günden uzun süre tedavi görmüş hastaların %17'sinde görülür) ve ilaç ilişkili AIN için prototip kabul edilir. Ancak günümüzde metisilin üretilmediğinden metisilin ilişkili AIN görülmemektedir. İlaçla temastan genellikle 10-14 gün sonra tablo meydana gelmektedir. ABH ile birlikte sistemik semptomlar (ateş, döküntü, artralji, eosinofili, vs.) görülür. Sefalosporinler, rifampin, sülfonamidler, kinolonlar, azitromisin, vankomisin, vs. gibi antibiyotiklerde AIN neden olabilirler.

**b) Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAII):** Kronik hastalıklar ve kronik ağrılarda sık kullanılan hem NSAII hem de selektif siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibitörleri AIN yol açabilirler. Sık kullanılmalarına karşın AIN görülmesi aynı oranda değildir. NSAII, hemodinamik ABH, elektrolit/asit-baz bozuklukları ve nefrotik sendrom gibi farklı renal prezentasyonlara neden olabilirler. Kimyasal yapıları farklı olmasına karşın tüm NSAII'nın sebep olduğu böbrek hasarı paterni tek bir epitop ile indüklenen bir reaksiyon olması nedeniyle tüm ajanlarda dikkate değer ölçüde benzerdir. Tedavinin başlangıcından ortalama 6-18 ay sonra renal problemle görülür. Hipersensitivite sendromu pek görülmez.

**c) Gastrointestinal ajanlar:** PPI özellikle yaşlı popülasyonda sık AIN görülür. AIN tanısı konduğunda ortalama ilaç 11 hafta önce başlanmıştır. Klinik görünüm ya sessiz ya da non-spesifiktir. Olguların ancak %10'unda klasik hipersensitivite sendromu görülebilir. Beş-aminosalisilik asit AIN'ye neden olabilen bir diğer ilaçtır. Uzun süre ve yüksek dozlarda kullanım söz konusu olduğu durumlarda AIN ve KIN riski artmıştır.

**d) Diüretikler:** Furosemid, hidroklorotiyazid, klortalidon ve triamteren AIN neden olabilir. Özellikle bu ilaçları kullanırken gelişen hipovolemiye sekonder prerenal azotemiden AIN ayırt edilmelidir.

**e) Onkolojik ajanlar:** Birçok klasik kemoterapötik ilaç AIN neden olabilir, son yıllarda bu amaçla kullanılan immünoterapötik ajanlara bağlı AIN sık görülmektedir (%2-5). Pembrolizumab, ipilimumab, nivolumab ve atezolizumab gibi immün-kontrol noktası inhibitörleri immün sistemi güçlendirirken otoimmün

bir mekanizma gibi etki yaparak AIN ve ABH yaparlar. İlacın kesilmesi ve oral kortikosteroidlere iyi yanıt verirler. İlaçla tekrar karşılaşıldığında AIN gelişme riski daha yüksektir (%23-50).

**2. Enfeksiyonlar:** Preantibiyotik dönemde streptokok ve difteri basilleri gibi patojenler direkt doku invazyonu olmadan AIN nedeni iken günümüzde enfeksiyonlar antibiyotiklerle tedavi edilirken AIN gelişebilmektedir. Bu durumda antibiyotik kesildiğinden klinik düzelme gerçekleşmiyorsa neden olasılıkla enfeksiyondur. Legionella, leptospira, sitomegalovirüs (CMV), streptokok, mycobacterium tuberculosis, corynebacterium diphtheriae, Epstein-Barr virüsü (EBV), yersinia, polyomavirüs, enterokok, escherichia coli, adenovirüs, candida gibi birçok mikroorganizma AIN yol açabilir. AIN'nin granülom oluşumu ile karakterize edilen histolojik bir varyantı mycobacterium, mantarlar (histoplazmoz, koksidioidomikoz), bakteriler (brucella, chlamydia, francisella), spiroketler (treponema) ve parazitler (leishmania, toxoplasma) bağlı gelişebilir. Enfeksiyonlar piyelonefritte olduğu gibi ya direkt invazyon ile ya da immün aracılı mekanizma ile indirekt olarak AIN meydana getirebilirler. Bu olgularda enfeksiyon etkin ve nefrotoksik olmayan antibiyotiklerle tedavi edilmelidir.

### 3. Sistemik hastalıklar

**a) Tübülointerstisyel nefrit ve üveit (TINU sendromu):** Tübülointerstisyel nefrit + üveit ile karakterizedir. Hem üvea hem de tübüler hücreleri etkileyen ortak bir otoantijene bağlı gelişir. Kilo kaybı, ateş, anemi ve hiperglobulinemi gibi bulgular oküler ve böbrek bulgularından önce ortaya çıkar. Glikozüri, proteinüri ve aminoasidüri ile birlikte olan Fanconi sendromu ilk böbrek belirtisi olabilir. Enfeksiyonlar, ilaçlar (NSAII), Çin bitkisi (goreisan), romatoid artrit, EBV, hipoparatiroidizm gibi patolojilerle ilişkili olabilir. %50 olguda risk faktörü yoktur; %50 olguda oküler bulgular yoktur. Üveit nüksü sıkıdır (%40) ve nüks olduğunda klinik seyir daha şiddetlidir. Tanıya olası karışan olguların dışlanmasına dayanır. Kortikosteroidler, mikofenolat mofetil, siklosporin gibi immünosüpresifler tedavide kullanılır. Tedavi ile genel olarak interstisyel nefrit düzelebilirken, üveit uzun süreli oftalmolojik bakım gerektirir.

**b) İmmünolojik hastalıklar:** SLE, sarkoidoz ve Sjögren sendromu gibi birçok sistemik hastalık AIN ile ilişkilendirilmiştir. Sarkoidoz en yaygın olanı olup AIN ve KIN neden olabilir. SLE'li ve polianjitisli granümatözisli hastalarda sıklıkla karakteristik glomerüler hastalığa eşlik eden interstisyel nefrit vardır,

**Tablo 4. Akut tübülointerstisyel nefritler ile diğer böbrek patolojilerinin idrar bulguları**

İdrar dipstik/mikroskopi	İnterstisyel nefrit	Nefritik sendrom	Nefrotik sendrom	Tübüler nekroz
Protein	0/+	++	++++	0/+
Eritrosit	0/+	++++	0	0
Lökosit	+++	0/+	0	0
Eritrosit silendirleri	0	++	0	0
Lökosit silendirleri	+++	0	0	0
Epitel ve/veya granüler silendirler	+	+	0	++++



glomerüler hastalık olmayan olgularda nadiren AIN ile ortaya çıkabilir.

Bazı membranöz nefropati hastalarında anti-tübüler bazal membran (TBM) antikollarının neden olduğu AIN görülebilir. Nadir görülür. Eşzamanlı anti-glomerüler bazal membran antikolları da pozitif olabilir.

**c) Malignensi:** Malign hastalıklar hem böbreklere invazyon, obstrüksiyon ve vasküler oklüzyon yaparak böbreklerde ABH (ve AIN) neden olabilir hem de kullanılan ilaçların yan etkilerine bağlı AIN gelişime zemin hazırlayabilirler. Karsinomlar, Hodgkin ve non-Hodgkin lenfomalar ve multipl miyeloma böbrek komplikasyonları sık olan malignitelerdir. Multipl miyeloma “kast nefropatisi”, hiperkalsemiye bağlı nefropati ve proksimal tübüler asidoz gibi tübüler hasarın ön planda olduğu böbrek tutulumu sıktır.

**Tanı:** Klinik, laboratuvar ve görüntüleme verileri dikkatlice değerlendirilmelidir. Optimal bir tanı metodu yoktur. ABH kliniği ile gelen hipersensitivite reaksiyonları ve/veya eosinofili/eosinofilüri ile birlikte olan ve renal disfonksiyonla orantısız hiperkalemi, hiperkloremik metabolik asidoz gelişen her hastalarda AIN düşündürmelidir. Kesin tanı histopatolojik bulgulara dayanır ve böbrek biyopsisi ile ancak konulabilir. AIN olgularında böbrek biyopsisi endikasyonları:

- ATN veya volüm depresyonlu olgunun tanısını anamnez, klinik bulgular ile desteklenmeyen durumlar,
- Meydana gelen hasarın tipi, boyutu veya fibrozisin şiddetinin tespit gereken durumlar,
- İmmünosüpresif tedaviye rağmen düzeltilmeyen olgular

**Tedavi:** Tedavinin esasını primer nedenin ortadan kaldırılması, düzeltilmesi ve ilaç/toksin ise kesilmesi oluşturur. Olguların çoğunda ABH destek tedavisi ve sorumlu ajanın kesilmesi ile kendiliğinden düzelir. Şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu olan veya sorumlu ilacın kesilmesine rağmen düzeltilmeyen hastalarda glukokortikoidler başlanır. Renal replasman tedavisi gereken hastalara da diyaliz tedavileri uygulanır.

## KRONİK TÜBÜLOİNERSTİSYEL NEFRİTLER

**Tanım:** Kronik tübulointerstisyel nefrit (KIN), tübüler atrofi, makrofaj ve lenfositik infiltrasyon ve interstisyel fibroz ile birlikte tübulointerstisyumun ilerleyici skarlaşması ile karakterize histolojik bir antitedir. Morfolojik olarak KIN interstisyumda mononükleer hücre infiltrasyonu mevcuttur. Tübulointerstisyel hasar klinik olarak glomerüler hasarının derecesinden daha iyi bir gösterge olduğu için önemlidir. Glomerüller ve tübüllerde yapısal hasara yol açan herhangi bir neden veya çoğunlukla AIN'nin etkin bir şekilde tedavi edilmemesi sonucu meydana gelirler.

Genellikle asemptomatiklerdir, rastlantısal saptanılabilseler de genellikle yavaş ilerleyen veya kronik böbrek hastalığı ile kendini gösterirler.

**Epidemioloji:** Gerçek sıklık bilinmemektedir. İnsidandaki değişkenlik, tanısal gereçler, nedensel faktörlere maruziyet ve tedavi yöntemlerindeki farklılıklar ile ilgili olabileceği düşünülmektedir. Ancak Çin, Sri Lanka, Orta Amerika'nın bazı kıyı bölgeleri ve Balkan bölgesi gibi dünyanın bazı bölgelerde KIN insidansında belirgin artışlar son yıllarda bildirilmektedir. Primer KIN, son dönem böbrek hastalığının yaygın bir nedeni değildir; Çin ve ABD'de %3-4 iken Türkiye'de %1,0-1,5'tir. KIN nadiren tek başına bakteriyel enfeksiyonlardan kaynaklanır.

**Etiyoloji:** Kronik interstisyel nefritin birçok primer ve sekonder birçok nedeni vardır. Genel olarak AIN geri dönüşümlü olmakla birlikte tedavi gecikmesi veya etkin bir şekilde verilememesi tablonun kronikleşmesine yol açabilmektedir. İlaçlar (KIN olgularının yaklaşık %70'ini oluştururlar), enfeksiyonlar, endojen ve ekzojen toksinler, ağır metaller, otoimmün hastalıklar, hematolojik hastalıklar KIN'nin başlıca nedenleridir (Tablo 5).

**Klinik Görünüm:** Klinik belirti ve bulgular non-spesifiktir. Başlangıç genellikle sinsidir. KIN'li hastalar böbrek yetmezliği gelişinceye kadar asemptomatik olabildiği gibi, hastaların birçoğunda yavaş ilerleyen böbrek fonksiyon kaybı ve kronik tübüler disfonksiyona bağlı olarak idrarın konsantrasyon yeteneğinin bozulması sonucunda poliüri ve poliüriye sekonder gelişen polidipsi (nefrojenik diabetes insipidus), hipostenüri ve noktüri yakınmalarıyla da karşımıza gelebilir. Hastalarda bulantı, belli belirsiz yan ağrıları, halsizlik, 1 gr/gün'den az ve tübüler karakterde proteinüri, glikozüri, steril piyüri, lökosit silendirleri ve hematüri saptanabilir. Hastalık ilerledikçe GFH azalma ve serum BUN ve kreatinin düzeylerinde artış, ileri evrelerde elektrolit anormallikleri (hipokalemi veya hiperkalemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi, hiponatremi, hipomagnezemi, vs.) ve renal tübüler asidoz (GFH; 25-30 mL/dk'nin altına düşmeden) meydana gelir. GFH'sindeki düşüş ile orantısız şiddetli normositer anemi görülebilir. Hipertansiyon sık görülen diğer bir bulgudur.

Ultrasonografik görüntülerde interstisyel fibrozise bağlı böbrekler küçük ve ekojeniteleri artmıştır. Bilgisayarlı tomografide ise KIN nedenini de aydınlatabilecek görüntüler elde edilebilir; medüller/papiller kalsifikasyonlar (analjezik nefropatisi), mikrokistler (lityum nefropatisi), kitleler (IgG4 ilişkili nefrit) gibi.

**Tanı:** Genel olarak anormal laboratuvar bulgularının rastlantısal saptanması ile konur. Klinik şüphe tanıya ulaşmada anahtar rol oynar. Anamnezin derinleştirilmesi, özellikle ilaç ve toksinlere maruziyetin saptanması önemli tanısal ipucu sağlar. Fizik muayene kan ve idrar analizleri ile uygun radyolojik yöntemlerle birçok hastada tanı konur. Her ne kadar kesin tanı böbrek biyopsisi ile konursa da genellikle klinik verilerle tanıya ulaşmak mümkündür; biyopsi nadiren gereklidir.

**Tedavi:** Genel tedavi yaklaşımı; (1) Altta yatan sistemik hastalığın (sarkoidozis, Sjögren sendromu) tedavisi, (2) İlaç veya toksinlerle (analjezikler, kurşun, lityum, aristoloşik asit) temas etmekten sakınma, (3) Kronik interstisyel lezyon (obstrüksiyon,

**Tablo 5. Kronik interstisyel nefrit nedenleri**

<b>İlaçlar/toksinler</b>	Analjezikler, non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar Ağır metaller; kurşun, altın, civa Lityum Çin bitkisel ürünleri; aristoloşik asit Kalsinörin inhibitörleri; siklosporin A, takrolimus, vs. Antineoplastik ilaçlar; sisplatin, nitrozoüreler
<b>Herediter hastalıklar</b>	Polikistik böbrek hastalığı Medüller kistik hastalık - juvenil nefronofitizis Herediter nefritis
<b>Metabolik bozukluklar</b>	Hiperkalsemi/nefrokalsinozis Hipokalemi, Diğerleri; hiperürisemi, sistinozis, hiperoksalüri
<b>İmmün aracı hastalıklar</b>	Sistemik lupus eritematozus Sarkoidozis Vaskülitis, Wegener granülomatozu Sjögren sendromu Renal allogreft rejeksiyonu
<b>Hematolojik bozukluklar</b>	Orak hücreli anemi Plazma hücresi diskrazileri; multipl miyeloma, hafif zincir hastalığı, disproteinemi Lenfoproliferatif hastalıklar
<b>Enfeksiyonlar</b>	Renal enfeksiyonlar Sistemik enfeksiyonlar
<b>Obstrüktif/mekanik bozukluklar</b>	Veziko - üreteral reflü (VUR) Taş hastalığı, Tümörler
<b>Çeşitli bozukluklar</b>	Endemik nefropati; Balkan nefropatisi Radyasyon nefriti Yaşlılık Hipertansiyon Renal iskemi

veziko-üreteral reflü) varsa eliminasyonu kapsamaktadır. KIN patogenetik son nokta olan interstisyel fibrozu önleyecek veya ortadan kaldıracak kesin bir tedavi seçeneği yoktur. Kronik böbrek hastalığı gelişen hastalarda kronik böbrek hastalığı ve komplikasyonlarının önlem ve tedavileri esas alınmalıdır.

## KRONİK TÜBÜLOİTERSTİSYEL NEFRİT YAPAN DURUMLAR

### Analjezik Nefropatisi

Kronik tübulointerstisyel nefritin en yaygın nedeni analjezik nefropatisidir. Kronik analjezik nefropatisi en az iki non-steroid analjezik ilacın (aspirin, parasetamol, fenasetin, kafein, kodein ve/veya metabolitlerinin tek başına veya kombinasyonlarını içeren) uzun zaman kullanımına bağlı gelişen, yavaş ilerleyen KIN formu olarak tanımlanmıştır. Fenasetin ve metabolitleri kullanımı sonucu böbrek interstisyumunda birikimine bağlı serbest oksijen radikallerinin salınımı ve oksidatif strese bağlı doku hasarı, medüller kapillerinin etkilenmesine bağlı fokal nekroz alanları, papiller nekroz, renal kortikal atrofi, interstisyel kalsifikasyonlar, kapiller skleroz meydana gelir. Nefrotoksisite

doz ilişkilidir. Kümülatif 1 kg kadar ilaç kullanınca tübüler patolojiler ortaya çıkmaya başlar. Analjezik nefropati, en yaygın nedenlerinden biriydi, ancak günümüzde fenasetin ve kombinasyon analjeziklerin tüm dünyada durdurulmuş olması, yeni olgu sayısında belirgin bir azalmaya yol açtı. Toplam doz 2-3 kg ulaştıktan sonra glomerüler hasar belirginleşir ve KIN gelişir. Hastalarda migren, gerilim baş ağrısı, bel ağrıları gibi kronik ağrı sendromları olan 8-10 yıldır sürekli analjezik kullanan 45 yaş üstü kadın hastalardır. Hastalar da peptik ülser gibi NSAİİ ilişkili sorunlar ve hipertansiyon sıktır. Klinik görünüm non-spesifiktir. Rastlantısal serum kreatinin yüksekliği en sık klinik görünüm olmakla birlikte papiller nekroza bağlı hematüri, steril piyüri, hafif proteinüri ve sık tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonlar (özellikle kadınlarda) görülebilir. Kronik böbrek hastalığı gelişme riski artmıştır. Kronik analjezik kullanımı ayrıca malignite (hematüri hastaların ayrıntılı tetkik edilmesi ve izlemi gerekir) ve aterosklerotik kalp hastalığı gibi ek komplikasyonlara yol açabileceğinden yakından takibi gerekir. Tomografi de bilateral böbrek boyutunda azalma, "tümsekli" veya "düzensiz" böbrek konturları ve bilateral papiller kalsifikasyonlardır (küçük, girintili, kalsifiye böbrekler) görülmesi tipiktir. Spesifik bir tedavisi yoktur.



### Lityum ile İlişkili Nefropati

Psikiyatrik hastalarda (bipolar bozukluklarda) yaygın kullanılmaktadır. Lityum toplayıcı kanal epitelinde birikir, su kanalcıklarının (akuaporinlerin) regülasyonunu aşağıya çeker ve ADH'nin etkilerini bloke ederek tübül konsantrasyon defekti ve nefrojenik diabetes insipitusa yol açar. Lityum ayrıca renal tübül asidoz, nefrotik sendrom (fokal segmental glomeruloskleroz), AIN gibi renal problemlere neden olabilir. Kullanılan ilacın dozu, kullanım süresine bağlı olarak lityum böbreklerde interstisyel fibrozis, tübül atrofi, glomeruloskleroz ve lityum toksisitesi için karakteristik olan distal tübülüslerde mikrokistik değişiklikler gözlenir. On beş yıldan fazla kullanan hastaların yaklaşık %20'sinde poliüri-pollakiüri, poldipsi gibi tipik semptomlarla karakterli diabetes insipitus görülür. Yirmi yıldan fazla kullananların büyük çoğunda KIN (kronik glomeruloskleroz) gelişir. Olgularda hafif proteinüri, hiperkalsemi ve hipertansiyon görülebilir. Lityum başlanan ve kullanan hastalar böbrek fonksiyon testleri açısından yakından izlenmeli, böbrek fonksiyonlarında bozulma meydana geldiğinde ilaç kesilmelidir.

### Sarkoidoz

Böbrek tutulumu %10-50 olguda bildirilmiştir. Birçok olguda aktif sarkoidozun başka sistemlerde manifestasyonları vardır. Ancak böbrek tutulumu çoğu olguda fark edilmez. Primer renal patoloji nefrolitiazis (%10), nefrokalsinozis (<%5) eşlik ettiği AIN olup bazı olgularda tipik non-kazeifiye granümatöz reaksiyon görülebilir. Granümatöz dokudan kalsitriol üretiminin artması nedeniyle hiperkalsemi görülür; hiperkalsemi ve hiperkalsiüri renal patolojilerin en sık nedenidir. Hastalarda hiperkalseminin indüklediği periglomerüler arteriol vazokonstriksiyonuna bağlı olarak poliüri ve glomerüler filtrasyon hızında azalma görülebilir. Glomerüler hastalık, obstrüktif üropati ve KBH da ortaya çıkabilir. Renal sarkoidozis kortikosteroid tedavisine çok iyi yanıt verir.

### Aristoloşik Asit Nefropatisi ve Balkan Endemik Nefropatisi (BEN)

Çin kökenli bitkisel ürünlerin kilo verme (hatta kilo alma), başta olmak üzere yaygın kullanımı tüketimi ile Tuna Nehri boylarında bulunan lokasyonda endemik olarak -çiftçilerde- görülen Balkan nefropatisi ile karakterize nefropatidir. Her iki durumda da muhtemelen aristoloşik asit (AA) maruziyeti neden olur.

Klinik olarak sessiz tübül disfonksiyon (örneğin; glukozüri, aminoasidüri) olabilir. İleri evrelerde böbreğin konsantrasyon yeteneğinde ve GFH'sinde azalma görülür, tablo SDBY ilerler. BEN'li hastalarda GFH ile orantısız anemi mevcuttur. Yüksek ürotelyal malignite riski taşır. Hastalar KBH progresyonunu önleme ve komplikasyonlarını tedavi etme programına alınmalıdır. Malignite riski nedeniyle yıllık tarama önerilir.

### IgG4 İlişkili Nefrit

IgG4 pozitif plazma hücre infiltrasyonu ve çoklu organ tutulumu (multiorgan otoimmün hastalığı = MAD) ile karakterizedir. Otoimmün pankreatit, siyaladenit, lenfadenopati, sklerozan kolanjit, retroperitoneal fibrozis, aortit ve aort anevrizması eşlik eden sık patolojilerdir. Nefrotik sendrom (membranöz nefropati) görülmesi nadirdir. Ultrasonografide periferi düzensiz kortikal nodüller ve diffüz genişlemiş böbrekler şeklindeki görünüm böbrek tümörünü taklit edebilir. Histolojik olarak örnekleme plazma hücrelerinden zengindir (her alandan >10 IgG4 pozitif), tübül bazal mebranda immün depozitler ve interstisyel C3 birikimi görülür. Hipokomplementemi, IgG4 yüksekliği ve IgE düzeylerinde artış saptanır. Tedavide kortikosteroidlere yanıt iyidir.

### Sjögren Sendromu (SS)

Ekzokrin bezlerin, özellikle lakrimal ve tükürük bezlerinin otoimmün kaynaklı inflamasyonu ile sonuçlanan kuru göz ve ağız kuruluğu (Sicca sendromu) ile karakterize kronik sistemik bir hastalıktır. Ancak böbrekler dahil ekstrasglanüler hastalık nadir değildir. Dolaşan otoantikolar (anti-Ro/SSA ve anti-La/SSB) pozitifdir. Böbrekler sıklıkla etkilenir (%1-33).

PSS'deki böbrek hastalığı genellikle, klinik olarak serum kreatinin düzeyinde hafif bir yükselme, normal veya normale yakın bir idrar tahlili ve tübül fonksiyonda anormallikler [distal renal tübül asidoz (tip 1 RTA)] ile hipokalsemi ve nefrojenik diabetes insipidus görülebilir. Şiddetli aktif tübülinterstisyel nefriti olan hastalarda glukokortikoidler denenebilir, yanıtız olgularda azatiyoprin kullanılabilir. Son dönem böbrek hastalığına ilerleme sık görülmez.

### Nedeni Bilinmeyen Kronik Böbrek Hastalığı

Etiyolojisi belirsiz dünyanın marjinal tarım topluluklarını etkileyen ölümcül bir kronik böbrek hastalığıdır. Amerika'da görülen mezoamerikan nefropati, Sri Lanka agrikültür nefropatisi bu grupta değerlendirilir. Reküren hipovolemi ve çevresel kimyasalların rolü üzerinde durulmaktadır. Adı geçen bölgelerde yaşayan veya çalışanlarda böbrek fonksiyon bozuklukları saptandığında düşünülmelidir. Esas itibarıyla diğer KIN formlarına benzer; KBH için diyabet, hipertansiyon gibi diğer risk faktörü yoktur. Tablo tübül proteinüri, ilerleyici böbrek fonksiyon kayıpları, hiperürisemi ve/veya hipokalsemi ile başlayabilir. KBH tedavisi ve bölgeden uzaklaştırma önerilir.

### Kronik Piyelonefrit

Genellikle reküren üriner sistem enfeksiyonları veya reflü nefropatisi, struvit taşları veya üriner obstrüksiyonlar gibi majör anatomik anormallikleri olan hastalarda ortaya çıkan, böbreğin devam eden piyojenik enfeksiyonudur. Kontamine idrarın reflüsü ile meydana gelir. Tübül atrofi ve kaliks deformitesi ile birlikte parankimal skar dokusu mevcuttur. Tübüllerin

tiroidizasyonu tipik, ancak spesifik olmayan bir bulgudur. Kronik piyelonefrit KBH'sine ilerleyebilir. Kronik piyelonefriti olan hastalarda, bakteriyemiye zemin hazırlayabilecek rezidüel enfeksiyon odakları olabilir. Hastalar asemptomatik olabilirler veya ateş, yan ağrısı ve piyüri gibi üriner enfeksiyon ile ilişkili semptomlar olabilir. Tedavi antibiyotik tedavisi ve varsa yapısal bozuklukların düzeltilmesinden ibarettir.

Ksantogranülatöz piyelonefrit, malakoplaki ve megalositik interstisyel nefrit diğer enfeksiyon ilişkili KIN formlarıdır.

## KAYNAKLAR

1. Primer on Kidney Diseases (8th edition). Editörler: Gilbert SJ, Weiner D, Bomback AS, Perazella MA, Rifkin DE. Elsevier Inc. And National Kidney Foundation. Philadelphia - 2023.
2. TND Nefroloji Kitabı Cilt 1 (1. Baskı). Editörler: Güngör Ö, Koçyiğit İ, Ulu S, Tokgöz B, Arıcı M, Ateş K. Akademisyen Kitapevi. Ankara - 2021.
3. Temel Nefroloji Kitabı (1. Baskı). Editörler: Yeniçerioğlu Y, Güngör Ö, Arıcı M. Güneş Tıp Kitapevleri. Ankara - 2019.



# BÖBREĞİN KİSTİK HASTALIKLARI

Prof. Dr. Melike Betül Öğütmen

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Böbrek kistleri, tübüllerden veya toplayıcı kanalından türeyen epitel hücrelerinin dış katmanını oluşturduğu sıvı dolu boşluklardır. Böbreğin kistik hastalıkları gelişimsel, sonradan oluşan ve tümörlerle birlikte olabilir. Böbrekte en sık görülen kistik hastalıklar basit kistlerdir. Genel popülasyonda herhangi bir nedenle karın ultrasonografisi (USG) çektiren kişilerde %5 oranında bildirilmiştir. Böbreğin kistik hastalıkları içinde basit kistleri saymazsak en sık rastlanan ise otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (ODPKBH) olup, insidansı her 1000 canlı doğumda 1-2 olarak bildirilmiştir.

Böbreğin kistik hastalıkları, genetik ya da genetik olmayan nedenlere bağlı olarak, çocuk ya da erişkinlerde, sistemik hastalıklarla ya da tek başına görülebilirler. Klinik olarak tamamen önemsiz olabilir ya da böbrek yetersizliğine yol açabilirler (Tablo 1).

## Basit Kistler

Basit kistler genel olarak distal kıvrımlı tüpler veya toplayıcı kanallardan köken alır. Otuz yaşın altında genel olarak görülmezken daha sonra insidans yaşla birlikte anlamlı bir şekilde artar. Amerika Birleşik Devletleri'nde normal popülasyonda yapılan çalışmada, 30-49 yaşları arasında %2, 50-70 yaşları arasında %11 ve 70 yaş üstünde %22 oranında, bir böbrekte en az bir kist bulunmuştur.

Kortikal, subkortikal, medüller, parapelvik ve ekzofitik (kortikal yüzeyden dışarıya) yerleşim gösterebilirler. Parapelvik yerleşimli kistler böbreğin hilusunda yer alırlar; kalisiyel sistemle bağlantıları yoktur. Perihiler lenfatiklerden ya da embriyolojik artık dokulardan köken alırlar. Dilate pelvikalisyel sistem gibi yorumlanıp obstrüksiyon ile karıştırılabilirler. Kist duvarları tipik olarak ince ve şeffaftır, tek bir epitel tabakası ile kaplıdır. Kist sıvısı esasen bir plazma ultrafiltratıdır. Enfeksiyonun ardından kist duvarları kalınlaşabilir, fibrotik hale gelebilir ve hatta kireçlenebilir.

Basit kistler çoğunlukla başka bir nedenle istenilen USG veya bilgisayarlı tomografi (BT) sırasında tesadüfen saptanırlar. Boyutları 1 cm'den küçük olabileceği gibi 10 cm'yi de geçebilir. Böbrek USG'de yuvarlak ve keskin sınırlı, ince duvarlı ve anekoik kitle görüntüsü verir. Kistin arka duvarının çok iyi görüntülenmesi kist içinde berrak bir sıvı olduğunun göstergesidir. Eğer BT çekilmiş ise ince ve düzgün kenarlı, sıvı içeriği berrak ve homojen,

sıvı yoğunluğu ise tipik olarak 10-20 Hounsfield ünitesi (HU) olan kontrast madde tutmayan yuvarlak kitle olarak görülür. Benign proteino-kazeöz, enfekte veya kanamalı kistlerin HU değeri yüksek çıkar. Damar içine kontrast madde enjeksiyonu sonrası kontrast madde tutan kistlerin damarsal yapıdan zengin olduğu anlamı çıkar ve çoğunlukla malignansi bulgusu olarak kabul edilir. Normalde böbreğin basit kistleri ile solid böbrek tümörleri birbiri ile karışmaz. Basit kistler her zaman benignidir. Bununla birlikte kompleks kistler ile kistik renal hücreli karsinoma (RCC) karışabilir. İşte bu ayrımı yapabilmek ve ayırıcı tanıda zorlanılan lezyonları tanımlamak/takiplerini standardize etmek amacıyla 1986 yılında M.A Bosniak tarafından tomografi kullanılarak kistler sınıflandırılmıştır (Tablo 2) (Şekil 2).

2005 yılında yapılan bir meta-analizde kompleks böbrek kistlerinde malignansi olasılığı rapor edilmiştir. Buna göre kategori I kiste %1,7, kategori II'de %18,5, kategori III'te %33 ve kategori IV'te %92,5 olarak saptanmıştır. Kategori I ve özellikle II kistlerde de yine de malignansi olasılığı yönünden bir yıl sonra USG kontrolü yararlı olabilir. Kategori IIF kistler malignansi yönünden "şüpheli" kabul edilmelidir. Üç-6 ay sonra ilk BT tekrarı; sonuca göre 6-12. aylarda da BT gerekebilir. Progresyon göstermeyen kistler daha sonra 5 yıl süreyle yılda bir yeniden değerlendirilir.

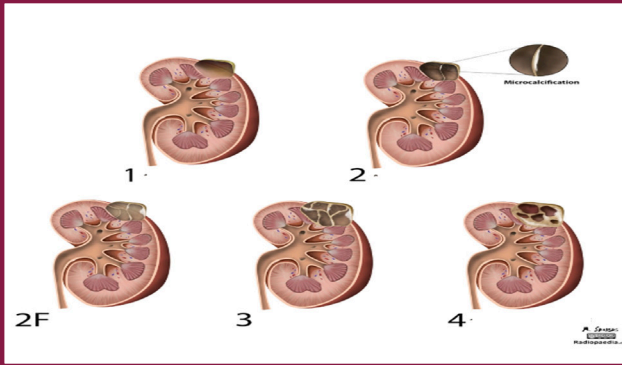
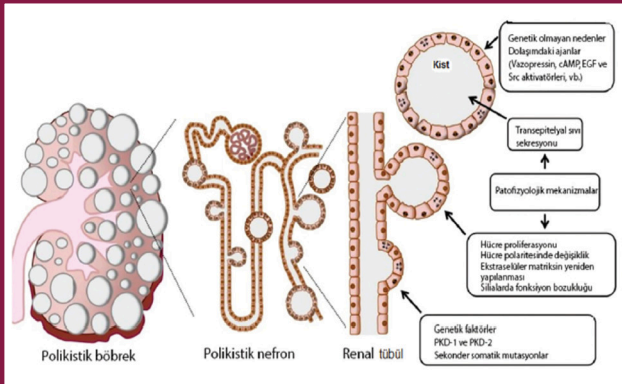
Basit kistler tipik olarak asemptomatiktir. Ancak artan kanıtlar, basit böbrek kistleri ile hipertansiyon arasındaki ilişkiyi desteklemektedir ve bu durum, artmış renalaz seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir. Basit kistler içine travma sonucu veya

**Tablo 1. Böbreğin kistik hastalıklarının sınıflandırılması**

Kalıtılsal olmayan	Kalıtılsal
<b>Gelişimsel</b>	<b>Otozomal dominant (OD)</b>
• Meduller sünger böbrek	• OD polikistik böbrek hastalığı
• Renal kistik diplazi	• Tubulointerstisyel böbrek hastalığı
	• Medüller kistik böbrek hastalığı
<b>Kazanılmış</b>	• Tuberosklerozis kompleksi
• Basit Kistler	• Von Hippel-Lindau sendromu
• Edinsel kistik hastalık	Otozomal resesif (OR)
• Hipokalemi/lityum ilişkili kistler	• OR polikistik böbrek hastalığı
• Kistik renal maligniteler	• Nefronofitizis

**Tablo 2. Böbrek kistlerinde Bosniak sınıflandırması**

Kategori	Kriter-İzlem
I	Benign basit kist. İnce duvarlıdır; septa-kalsifikasyon ve solid yapı içermez. Su yoğunluğundadır. İleri incelemeye gerek yoktur.
II	Benign kistik lezyon. Çok az ince septa içerebilir, çok az kalsifikasyon olabilir. Septa veya kist duvarının çok az kısmında hafif kalsifik kalınlaşmış kısım bulunabilir. <3 cm'den kısa yoğun bir segment varlığı (kesin sınırlı; kontrast yoğunluğu artmamış)
IIIF	Kategori II ile III arasında kalan lezyonları tanımlar. Malignansi potansiyeli olabilir. Çok sayıda ince septa içerir, Kist duvarı veya septa hafifçe kalınlaşmıştır. Kalın ve nodüler kalsifikasyon olabilir; fakat kontrast tutulumu yoktur. İntrarenal >3 cm'den lezyon olabilir ama kontrast tutmaz. Genel olarak keskin sınırlıdır. Kistin morfolojisi ve kontrast tutulumunu takip etmek amacıyla periyodik olarak BT incelemesi gerekecektir. Ek inceleme olarak manyetik rezonans incelemede kullanılabilir.
III	Kalınlaşmış ve düzensiz duvar veya septalar artık ölçülebilir haldedir. %40-60 oranında malign özelliği taşıdıklarından cerrahi müdahale gereklidir. Hemorajik kistler, kronik enfekte kistler ve multiloküle kistik nefroma ise benign kistler olup benzer görünümü taşırlar.
IV	Kategori III'e ilave olarak yumuşak doku yapısı da içerirler. Kesin malign olarak kabul edilirler.

**Şekil 1.** Böbreğin makroskopik olarak basit kistlerinin sınıflandırılması (Radiopedia.org'dan alınmıştır)**Şekil 2.** Polikistik böbrek hastalığında olası patogenezi ve mekanizma (Temel Nefroloji kitabından alıntı)

kendiliğinden kanama olabilir. Şiddetli yan ağrısı ve hematurî gözlenir. Benzer durumda kist ruptürü de akla gelmelidir. Üşüme-titrete, yüksek ateş ve yan ağrısı durumunda ise kist enfeksiyonu-apse gelişimi düşünülür. Büyük kistlerde yan ağrısı yakınması olabilir; ayrıca çevre dokuya bası sonucu

kan basıncında yükselmeye de yol açabilirler. Ağrı veya renin bağımlı hipertansiyonla ilişkili basit kistler, radyolojik kılavuzluk altında perkütan aspirasyon ve kist boşluğuna bir sklerozan ajanın enjekte edilmesi ile yönetilebilir. Laparoskopik veya retroperitoneoskopik kist çatı açma (marsupializasyon), 100 mL'den fazla sıvı içeren büyük kistler için daha uygun olabilir. Enterobacteriaceae, stafilokoklar ve proteus ile kist enfeksiyonu bildirilmiştir ve antibiyotik tedavisine ek olarak genellikle operatif veya perkütan drenaj gereklidir.

### Edinsel Kistik Hastalık (EKH)

EKH, kistik böbrek hastalığı dışı bir nedenden dolayı oluşan kronik böbrek yetmezlikli hastalarda böbreklerde kistlerin gelişimini tanımlar. Nefron kaybının, proto-onkojenler üzerinden kalan nefronlarda yol açtığı kompanse tuvar hipertrofi sonucunda oluşmaktadır. Kreatinin klerensi 50 mL/dk altına indiğinde görülmeye başlasa da diyalize giren hastalarda daha sık görülür. Beşinci yılın sonunda diyaliz hastalarının %40-60'ında, 10. yılın sonunda ise %90'ında görülür. Hiperektoik ve normalden küçük böbreklerde 3-5 adet küçük kist görülmesi ile tanı konur. Genelde kistler, 0,5 cm'den küçüktürler fakat 2-3 cm boyutunda olabilirler. Kazanılmış kistik böbrek hastalığında kistler böbrekle sınırlıdır. Böbrekler polikistik böbrek hastalığında olduğu gibi büyük olmayıp, küçük ya da normal boyutlarda ve düzgün sınırlıdır. Aile öyküsü yoktur.

BT ve manyetik rezonans görüntüleme kistlerin yaygınlığını ve neoplazi gelişimini saptamada daha başarılıdır. Kist içine kanama görülebilir. Renal hücreli kanser gelişme riski vardır. Diyaliz süresi uzun, böbrek boyutları büyük erkek hastalarda neoplazi riski daha yüksektir. Genel durumu iyi, 20-25 yıl yaşam beklentisi olan olgularda US ile taramanın prognoza olumlu etkisi olduğu bildirilmektedir. Başarılı böbrek nakli sonrasında kistler geriler, böbrekler önceki atrofik haline döner. Nakil böbrekte rejeksiyon ve böbrek yetmezliği olursa, hem nativ hem de nakil böbrekte EKH ortaya çıkabilir.



## Otozomal Dominant Polikistik

### Böbrek Hastalığı (ODPKBH)

ODPKBH, her 400 ile 1.000 erişkinden birinde görülen, böbreklerde birden fazla kist oluşumuna bağlı olarak ilerleyici renal disfonksiyona yol açan sistemik bir hastalık olup kronik böbrek hastalığının (KBH) en sık kalıtsal nedenidir. Spontan mutasyona bağlı olan küçük bir grup dışında OD kalıtım vardır. Olguların %85'inde PKD1 (16. kromozomun kısa kolunda-kromozom 16p13.3) ve %15'inde ise PKD2 geninde (4. kromozomun uzun kolunda-kromozom 4q21) mutasyon vardır.

PKD1 geninin proteini polikistin-1 (PC1) ve PKD2 geninin proteini ise polikistin-2'dir (PC2). PC1 protein bölgelerinin işlevi bilinmemekle birlikte hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşiminde önemli oldukları düşünülmektedir. PC2 ise membranı kat eden bölge ve kalsiyuma geçirgen iyon kanalı şeklinde işlev gören bölgeler taşır. PC1 ve PC2, hücre-içinde C-terminal uçları ile etkileşime girerek bir polikistin kompleksi oluştururlar. Polikistin kompleksi renal tübüler hücrelerdeki primer silyada bulunurlar; dış uyarılara göre hücre-içi kalsiyum düzeyini (akışını) düzenlerler; bu anlamda bir mekanosensör olarak da görev yaparlar. PC1 birçok organda gösterilmiştir. Özellikle kardiyovasküler sistem, kıkırdak, pankreas ve böbrekte gösterilmiştir. Böbrekte ise renal/tübüler epitelyal hücrelerde (en fazla da toplayıcı kanallarda) bulunur.

Kistler, glomerul dahil tüm nefron segmentlerinden gelişebilir. Başlangıçta ait olduğu nefron ile ilişkili olan kist lümeni, kist büyüdükçe orijinal yerinden ayrılma ve otonom büyüme yapısı

kazanır. Başlangıçta kist içi ultrafiltrat ile doluyken ilerleyen dönemlerde kistin kendisinin büyüme ve sıvı toplanmasında aktif rol oynadığı anlaşılmıştır. Kist epitelinde artmış hücresel proliferasyon göstergeleri olan genlerin (c-myc, Ki-67 ve PCNA) artmış olması var olan otonomisiteyi desteklemektedir.

Kist gelişiminde patofizyolojik temelde gelişen 4 anormallik söz konusudur:

Epitelyal hücre proliferasyonu,

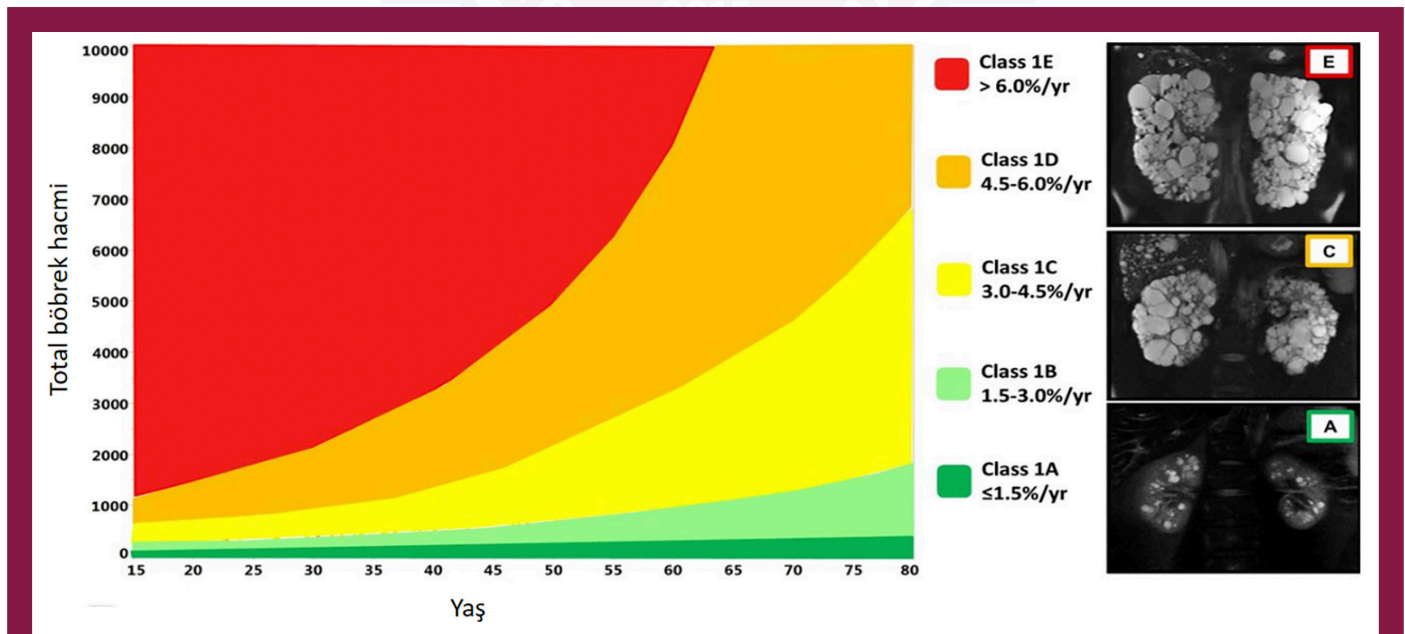
Hücre-hücre dışı matriks ilişkisi,

Özel membran proteinlerinin defektif polarizasyonu,

İyon-sıvı sekresyon anormallığı.

Polikistinler kompleks sonrası hücre içi sinyalizasyonda temel olarak Ca<sup>++</sup> ve cAMP'yi ikincil mesajcı olarak kullanırlar. cAMP, protein kinazlar üzerinden Gi/Go protein ilişkilerini ve kistik fibrozis transmembran regülatör klor kanalları aracılığıyla kistik renal epitelde sıvı sekresyonlarını gerçekleştirir. PKD aktive olduğunda, kontrol dışı proliferasyon ve ardından kistik gelişim gerçekleşir. NaK-ATPase ve epidermal kaynaklı büyüme faktörü reseptörlerinin ki bunlar bazolateral yerleşimlidir, apikal polarizasyonuna sebep olarak sodyum ve sıvı sekresyonunun aşırı ve anormal yönde oluşmasına sebep olurlar (Şekil 2).

Hastalığın tanısında aile öyküsü, fizik muayene (FM), laboratuvar bulguları ve görüntüleme yöntemleri, nadir olarak, bazı özel durumlarda, gen analizi yöntemleri gerekebilir. Aile öyküsünün olması tanı için çok destekleyicidir. Fakat olguların sadece %60'ında aile öyküsü söz konusudur. Bunun nedeni mutasyon sıklığının yüksek olması değildir çünkü aile bireylerinin USG



Şekil 3. MAYO Sınıflaması (Recent Advances in the Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Fouad et al. makalesinden alıntı)



olarak tarandığı çalışmalarda, olguların %90'ında ailede ODPKBH saptanabilmiştir. Bu bulgu, asemptomatik hastaların çokluğunu göstermektedir.

FM'de, yaygın kistleri olan hastalarda bilateral böbrekler ele gelebilir. %30 hastada karaciğer kistleri nedeniyle hepatomegali mevcuttur. Sıklıkla hipertansiyon saptanır. Buna ek olarak, kalp kapak bozukluklarına bağlı oskültasyon bulguları olabilir. Böbrek yetersizliği olan hastalarda, kronik böbrek yetersizliğine yol açan diğer nedenlere göre, anemi ile daha seyrek karşılaşılır. Bu hastalarda, serum eritropoetin düzeyleri diğer kronik böbrek hastalarına göre 2 kat daha yüksektir. İdrar tetkikinde hafif derecede proteinüri, hematüri ve/veya piyüri bulunabilir. Proteinüri, hipertansiyonu olanlarda, böbrek boyutları büyümüş olanlarda ve böbrek fonksiyonları azalmış olanlarda daha belirgindir. Piyüri, üriner enfeksiyon olmadan da ortaya çıkabilir (steril piyüri). Hematüri %35-50 sıklıkla olabilir. Belirgin hematüri, böbrek boyutları büyük, hipertansiyon ve plazma kreatinin düzeyleri yüksek olan bireylerde daha sıktır. Ağrı da var ise kist rüptürü/enfeksiyonu ya da nefrolitiazis akla gelmelidir. Elli yaş üstü erkeklerde görülen uzun süreli veya tekrarlayan hematüri, altta yatan bir renal hücreli karsinom ya da mesane kanseri veya IgA nefropati gibi farklı bir problem olasılığını düşündürmelidir.

ODPKBH tanısı konulabilmesi için görüntüleme yöntemlerinde: 30 yaşın altında, bir ya da iki böbrekte en az iki kist görülmesi; 30-59 yaş arasında, her iki böbrekte en az iki kist görülmesi; 60 yaş üstünde, her iki böbrekte 4 ya da daha fazla kistin görülmesi yeterlidir. Otuz yaşın altındaki bireyde, normal bir USG inceleme, kişide hastalığın olmadığını göstermez. BT ve manyetik rezonans görüntüleme, kist içi kanama, enfeksiyon açısından daha duyarlıdır; karaciğer pankreas kistlerini daha hassas tespit edebilirler. Tedavi kararında ve prognozu öngörmede önemli olan total böbrek hacmi (TBH) hakkında daha iyi bilgi verirler. TBH ile MAYO skorlama sistemi, bu maksatla klinik pratikte çoğunlukla kullanılmaktadır.

Sonuç olarak, ailede ODPKBH var ise ve görüntüleme sonucu hastalık ile uyumlu ise tanı konulur; görüntüleme sonucu ODPKBH ile uyumlu değil ise genetik test ya da klinik/görüntüleme ile takip edilir. Ailede ODPKBH yok ise tanı için bariz görüntüleme kriterleri olmamakla birlikte, 5 mm'den büyük 10'dan fazla böbrek kisti olup böbrek volümü artmış olan veya eşleniğinde karaciğer kisti olan, başka kistik hastalık bulgusu olmayan hastalarda ODPKBH tanısı konabilir. Uygun olgularda genetik test istenebilir.

ODPKBH'ında ekstrarenal tutulumlar sıktır (Tablo 3).

Tedavide tüm hastalara önerilmesi gerekenler: sodyum kısıtlanması (2,3-3 g/d), kilo kontrolü, protein kısıtlaması (0,8-1,0 g/kg), sıvı alımının artırılması (idrar osmolaritesi  $\leq$ 280 mOsm/kg olmalı), sigara/alkolün bırakılması, boks ve diğer dövüş sporları

gibi travma riski yüksek sporlardan uzak durulması, dengeli beslenme ve düzenli egzersiz, nefrotoksik ajanlardan uzak durmak şeklinde özetlenebilir.

Ağrı, böbrekler ve/veya karaciğerin masif genişlemesi sonucunda oluşabilir, böbrek kanaması, taşlar, idrar yolu enfeksiyonu ve nadiren tümör ile ilgili olabilir. Yaşam tarzı değişimi, trisiklik antidepressanlar, lokal anestezipler, narkotik analjezikler veya steroidlerle splanknik sinir blokajı yararlı olabilir. Konservatif önlemler yetersiz kaldığında cerrahi girişim gerekebilir. Basit kist içi kanamada; yatak istirahati, analjezik ve hidrasyonla konservatif tedavi önerilir. Kist kanamaları genellikle kendini sınırlar, 2-7 gün içinde düzeler. Subkapsüler veya retroperitoneal hematoma meydana geldiğinde hematokritte ciddi azalma, hemodinamik instabilite, hastaneye yatış, kan transfüzyonu, BT veya anjiyografi ile tanımlama gerekir. Nadiren segmental arteriyel embolizasyon veya cerrahi gerekebilir. Hematüride akla tümöral oluşumlar da getirilmelidir. Kist enfeksiyonu, akut piyelonefrit ve perinefritik apse şiddetli lokal ağrı ile görülebilir. Çoğu kez *Escherichia coli* etkindir. Kist enfeksiyonunun tedavisi, kistlere penetre olabilen kinolon veya vankomisin gibi lipofilik ajanlarla 4 hafta süreyle olmalıdır. Uygun antimikrobiyal tedaviye rağmen ateş devam ederse enfekte kistin perkütan olarak cerrahi drenajı veya son dönem polikistik böbrek hastalığında nefrektomi uygulanmalıdır.

Hipertansiyonun kronik böbrek yetmezliğine ilerlemede bir risk faktörüdür. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim inhibitörü (ADEi) veya Anjiyotensin Reseptör Blokörü (ARB) içeren bir rejim ile 130/80 mmHg'den daha düşük kan basıncı hedefi makul görünmektedir.

Arjinin vazopressin distal ve toplayıcı tübüllerde vazopressin 2 reseptörü aracılığıyla cAMP üretimini artırmaktadır. Renal cAMP seviyeleri birçok ODPKBH modelinde artmaktadır ve kist oluşumunda önemli bir rol oynadığı konusunda genel bir fikir birliği vardır. Vazopressin 2 reseptörünün antagonisti olan tolvaptanın ODPKBH'de etkinliği yapılan iki önemli randomize klinik çalışma ile gösterilmiştir. Çok merkezli, çift kör plasebo kontrollü yapılan TEMPO 3:4 çalışmasında tolvaptan alan hastalarda 3 yıllık takip sonunda TBH artışı plaseboya karşı anlamlı oranda azalmıştır. REPRISE çalışması ise 1370 ODPKBH hastasında gerçekleştirilmiştir. Bir yıl sonra GFR değişimi tolvaptan ve plasebo grubunda sırasıyla -2,34 ve 3,61 mL/dk/m<sup>2</sup> olmuştur (aradaki fark 1,27 mL/dk/m<sup>2</sup>: %95 GA, 0,86 ile 1,68; p<0,001). Tolvaptan tedavisi, şu an çalışmalarla kanıtlanmış, RAS blokajı dışında tek etkili tedavidir. Önerilere göre tolvaptan, 18-55 yaş arası ve evre 1-4 KBH'si olup (eGFH >25 mL/dk/1,73 m<sup>2</sup>) risk skorlarına göre yüksek riski (Mayo görüntüleme sınıflandırmasında 1C, 1D veya 1E, TBH >750 mL veya PROPKD skoru >6 gibi veya yıllık eGFH'deki azalma >5 mL/dk/1,73 m<sup>2</sup> veya 5 yılda yıllık en az 2,5 mL/dk/1,73 m<sup>2</sup>) olan hastalarda endikedir.

**Tablo 3. ODPKBH'sinde ekstrarenal tutulumlar, sıklıkları ve tarama özellikleri**

Tutumum	Prevalans	Tarama	Tarama yöntemi
Karaciğer kistleri	%90	Yok	Yok
Hipertansiyon	%70	Rutin (her vizitte)	Tansiyon ölçümü
Sol kalp hipertrofisi	%50	Kardiyovasküler semptom varsa	EKO
Mitral valv prolapsus	%25	Kardiyovasküler semptom varsa	EKO
İntrakraniyal anevrizma	%6-20	Anevrizma rüptürü, intrakraniyal kanama aile öyküsü var ise	MR Anjiyo
Abdominal aort anevrizması	%5-10	Sigara içen erkeklerde 65 yaş üstü, aile öyküsünde 60 yaş üstü	Abdominal US
Kolon divertikülü	%0-40	Yok	Yok
Herni	%0-45	Ağır kistik hastalık varlığında	Fizik muayene
Genitoüriner kistler	%39-60	Yok	Yok
Pankreatik kistler	%10	Yok	Yok

ODPKBH'de güncel tedavi arayışları halen devam etmektedir. mTOR inhibitörleri, somatostatin analogları, tirozin kinaz inhibitörleri (Bosutinib, soremfenib, Tevasitinib), siklin kinaz inhibitörleri (Roscovitine) ve Metformin ile halihazırda çalışmalar sürmektedir.

ODPKBH'de kötü prognoz açısından risk faktörleri: PKD1 mutasyonu (kısmi mutasyonların prognozu daha kötü), erken başlangıç, erkek cinsiyet, GFR'de erken düşüş, erken başlangıçlı hipertansiyon, TBH'nin fazla olması (Mayo 1c-1e), erken başlangıçlı ya da tekrarlayan gross hematüri epizotları, hipertansiyonu olan ve 2 ya da daha fazla gebeliği olan kadın hastalar, proteinüri, mikroalbüminüri, yüksek copeptin seviyeleri tespit edilmesi ve obezitedir.

Hastaların çoğunda uzun yıllar içinde GFR'de progresif bir azalma gözlenir. Son dönem böbrek yetersizliği (SDBY) gelişimi 40 yaşının altında nadirdir; fakat 50 yaşında olanların %25'inde, 60 yaşında olanların ise %50'sinde SDBY tablosu görülebilir. Hastalar en sık kardiyovasküler olaylara bağlı mortaliteye maruz kaldıklarından, kardiyak yönden tetkik ve tedavi edilmeleri önemlidir.

#### Otozomal Resesif Polikistik Böbrek Hastalığı (ORPKBH)

Böbrek toplayıcı kanalların obstrüktif olmayan dilatasyonu ve karaciğerin duktal plate malformasyonu sonucu gelişen konjenital hepatik fibrozis (KHF) ile prezente olan ORPKBH, 20.000-40.000 canlı doğumda bir görülür. PKHD1 (Polycystic Kidney and Hepatic Disease 1), 6p21.1-p12, Fibrokistin/poliduktin ve Multidomain integral membran protein mutasyonları görülür. Sıklıkta intrauterin veya yenidoğan döneminde tanı konur. Şiddetli etkilenen fetuslarda oligohidramnios, potter yüzü, pulmoner hipoplazisi, büyük, ekojenik ve palpabl böbrekler görülür. Hastaların %70-80'inde yenidoğan döneminde böbrek yetmezliği söz konusudur. Etkilenen yenidoğanların %20-30'u solunum yetmezliğinden kaybedilirler.

PKHD1 gen mutasyonlarının kist formasyonuna yol açmasındaki moleküler mekanizmalar, PKD1/PKD2 gen mutasyonu

sonucunda gerçekleşen patogeneze benzemektedir (Şekil 2). Fibrokistin, böbreğin toplayıcı tübüllerinin, safra ve pankreas kanallarının epitelyal hücrelerindeki primer silyalarda eksprese olur. Böbreğin toplayıcı kanallarının diffüz kistik dilatasyonu ORPKBH'de korteksten medüllaya yayılması ile karakterizedir. Kistler ODPKBH'nin aksine tubul orijinli olduğundan, fusiform kistik tubuller obstrüksiyon geliştirmez, ancak idrar akışı kist gelişimi ve büyümesiyle ilişkilidir. Mortalite ve morbiditedeki gelişmelere rağmen böbrek toplayıcı kanallarının ileri derecede genişlemesi ve büyüyen böbrek nedeniyle hipertansiyon gelişmesi ve böbrek yetersizliğinin ilerlemesi engellenemez.

Ekstrarenal olarak gerçekleşen biliyer disgenesis, anormal safra kanalı oluşumu ve ilerleyici periportal KHF ile ilişkilidir. Bu durum, portal hipertansiyon, özofagus ve gastrik varisler, hipersplenizm ve gastrointestinal kanaması ile sonuçlanır. Hepatobiliyer drenaj problemi kolanjitis ve sepsise, yağda eriyen vitaminlerin (A, D, E, K) malabsorpsiyonuna, daha büyük çocuklarda biliyer hücrelerin anormal proliferasyonu, benign veya malign tümörlere yol açabilir.

Tanı, US'de böbreklerin büyük, hiperekojenik ve kortikomedüller bölge ayırımının bozulması ve aşağıdakilerden bir veya daha fazlası varsa tanı konulur; her iki ebeveyn >30 yaş ve her ikisinde de kist saptanmaması, KHF klinik-laboratuvar-radyolojik bulgularının olması, hepatik patolojinin tipik duktal anormallik göstermesi, patoloji bulgularıyla veya genetik analizle tanı alan bir kardeş bulunması, OR geçişi düşündürecek anne-baba akrabalığı olmasıdır.

Tedavi ilk etapta solunum sisteminin stabilizasyonu (mekanik ventilasyon ile), unilateral/bilateral nefrektomi, akut böbrek hasarı yaklaşımı (periton diyalizi gibi), beslenmenin sağlanması (nazogastrik tüp, gastrotomi uygulaması) şeklindedir. Sistemik hipertansiyon sıklıkla hipervolemi ve toplayıcı kanal epitelyal sodyum kanal disregülasyonuna bağlıdır ve tedavide ADEi ve veya ARB ilk seçenektir. Kistlerin oluşumunu engelleyecek ya da geriletecek uygun tedavi henüz olmasa da, tolvaaptan, multikinaz inhibitörleri (Tesevatini), mTOR inhibitörleri, somatostatinin

uzun etkili analogları, EGFR-axis inhibitörleri, cSrc inhibitörleri (Bosutinib) veya angiogenesis inhibitörleri, ROS inhibitörleri ile yapılmış ya da yapılmakta olan çalışmalar vardır. Asıl özgül tedavi karaciğer-böbrek naklidir.

### Von-Hippel Lindau Hastalığı (VHLH)

VHLH, OD geçişli, böbrek kistleri ile seyreden ailesel kanser sendromlarından biridir. Tanı konma yaşı ortalama 35-40'tır. Hastalık, 1/36.000 doğumda bir görülür.

VHL geni 3. kromozomun kısa kolunda yer alır ve pVHL30 ve pVHL19 proteinlerini kodlar. pVHL disfonksiyonu böbrek tubulleri ve pankreasda siliya fonksiyonlarını bozar, kistlerin oluşumuna neden olur, bu nedenle atipik siliyopati hastalıklarından biri olarak kabul edilebilir. Ayrıca, pVHL birçok hücre proteini ile etkileşir; anjiyogenezin kontrolünde, ekstrasellüler matriksin formasyonunda, hücre metabolizmasında ve mitogenezde rol alır. Anjiyogenezin temel yolağı olan vasküler endotelial gelişim faktörü (VEGF) ve büyüme faktörü eritropoetin kontrolsüz artışı, bozuk pVHL proteini nedeniyle hipoksi indüklenebilir faktörün (HIF-1 $\alpha$ ) inaktive olamamasından kaynaklanmaktadır. Böylece VHL/HIF-1 $\alpha$  yolağı, tümör ilerlemesi ve metastazında önem kazanmaktadır.

Hastalığın klinik yansımasında retinal hemanjiyoblastom tipiktir ve en erken bulgu olarak karşımıza çıkar. Retinada lokal dekolman ve körlüğe neden olabilir. Olguların yarısında bilateral ve çok sayıdadır. Lazer ile tedavisi gerekir. Merkezi sinir sisteminden gelişen hemanjiyoblastomlar, hastaların otopsi serilerinde %80 sıklıkla karşımıza çıkar. Olguların %80'inde serebellumda, %20'sinde ise medulla spinaliste saptanır. Selim özellik gösteren bu tümör, kitle etkisi yaparak semptom verir. Pankreasta kistler, adenomlar, hemanjiyoblastomlar ve adenokarsinomlar görülebilir. Böbreküstü bezi tümörleri arasında feokromositoma siktir. Feokromositoma bilateral olabilir. VHL hastalığı olan tüm hastalar renal anjiyografi veya cerrahi girişim öncesi, feokromositoma açısından taranmalıdır. Feokromositoma olmadan, hipertansiyon ile nadiren karşılaşılır. Böbrek karsinomu (RCC) gelişme riski çok yüksektir. Olguların %35-75'inde böbrek karsinomu mevcuttur. Genç yaşlarda ortaya çıkar, multipl ve bilateral olabilir. RCC, bu hastalarda en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Ölümün %50'sinden sorumludur. Genç yaşta böbrek karsinomu saptanan ve ailesinde böbrek tümörü öyküsü olan hastalar, VHL hastalığı açısından araştırılmalıdır. VHL hastalığında böbrek kistleri siktir ve %40-80 oranında görülür. Böbrek kistleri sık görülmekle birlikte, tanı kriteri olarak kullanılmaz. Böbrek kistleri, genellikle asemptomatiktir. bilateral ve multipl olabileceğinden dolayı, ODPKBH ile karışabilir.

Ailesinde retinada veya merkezi sinir sisteminde hemanjiyoblastom öyküsü olan hastalarda, sadece bir hemanjiyom veya viseral lezyon (böbrek tümörü, pankreas kisti veya tümörü, feokromositoma, epididimde papiller

kistadenokarsinom) VHL tanısı koymak için yeterlidir. Aile öyküsü olmayan olgularda, iki veya daha fazla sayıda hemanjiyoblastom veya bir adet hemanjiyoblastom ile birlikte bir viseral lezyon tanı için gereklidir. VHL geni tanı konamayan olgularda bakılabilir.

VHL hastaları tüm yaşamları boyunca neoplazi gelişimi açısından taranmalı ve takip edilmelidirler. Yaşamın ilk yıllarından itibaren her yıl FM ve oftalmolojik inceleme yapılması önerilmektedir. Feokromositoma açısından tarama, on yaşından itibaren yıllık merkezi sinir sistemi görüntüleme taraması ve 18 yaşından itibaren batın görüntüleme taraması yapılmalıdır. Böbrek karsinomlarının tedavisi cerrahidir. Son yıllarda, nefron koruyucu cerrahi yöntemler ile normal böbrek dokusu mümkün olduğu kadar korunmaya çalışılmaktadır. Yine de, multipl tümörler nedeniyle yapılan operasyonlar sonrasında, böbrek yetersizliği gelişebilir. Bu hastalarda böbrek transplantasyonu ile başarılı sonuçlar bildirilmektedir. pVHL-HIF-VEGF yolağını inhibe eden ilaçlar; tirozin kinaz inhibitörleri (sunitinib, sorafenib, pazopanib) ve monoklonal anti-VEGF antikorlarının (bevacizumab) VHL de kullanımı ile alakalı umut vadeci çalışmalar halen sürmektedir.

### Tuberosklerozis Kompleksi (TSC)

TSC; birçok organ ve sistemi içeren pleomorfik özellikler ile karakterize, kalıtsal hamartomlar (dokudaki kusurlu gelişime bağlı olarak meydana gelen tümöre benzer yumru şeklinde oluşum) ile seyreden bir nörokutanöz hastalıktır. OD karakterlidir. Mutasyonun şiddetine bağlı olarak hastalık çok ağır ya da çok hafif şekilde görülebilir. TSC, 6.800 ila 15.000 kişide 1'i etkiler. Hastalık penetransı oldukça değişkendir. TSC'li hastaların yaklaşık %70'i aile öyküsü olmayan sporadik olgulardır ve hastalık görünüşe göre yeni mutasyonel olaylar neticesinde de ortaya çıkmaktadır.

Hipoksi, büyüme faktörü ve besinler (özellikle aminoasitler ve glikoz) ya da Ras ailesinin bir G proteini olan RHEB ile mTOR'un (mammalian target of rapamycin) uyarılması, S6K1 molekülünü aktive, 4E-BP1 molekülünü inhibe edilerek hücre büyümesi ve çoğalmasına neden olmaktadır. TSC1 ve TSC2 genlerinden sentezlenen hamartin ve tuberin proteinleri GTP'yi GDP'ye dönüştürerek RHEB molekülünün inaktif hale gelmesine, sonuç olarak da mTOR aktivasyonunu azaltmasına neden olmaktadır. TSC'de, TSC1 VE TSC2 genlerinde meydana gelen mutasyon ve bu iki genin kodladığı hematin ve tuberin proteinlerinde oluşan bozulmalara sekonder olarak mTOR aktivasyonunu baskılamamakta ve böylece, ribozom biyogenezi, translasyon ve hücre büyümesi kontrol altına alınamamaktadır.

TSC1 ve TSC2 bağlantılı hastalığın klinik özellikleri benzerdir, ancak TSC2'ye bağlı hastalık daha şiddetli olma eğilimindedir. En genel klinik belirtiler/bulgular arasında nöbetler, zihinsel engellilik ve/veya otizm, deri lezyonları (ungual fibrom, shagreen yaması, hipomelanotik makül), interstisyel akciğer hastalığı (lenfanjiyoleiomyoma) ve beyin (glionöral hamartom, subependimal nodül, subependimal dev hücreli tümör ve beyaz

cevher heterotopya), retina (gözde hamartom), böbrek ve kalp tümörleri (rabdomyosarkom) yer alır.

Böbrek tutulumuna bağlı bulgular ikinci sıklıktadır. Sıklıkla çocuklukta başlar ve yaş ilerledikçe artar. En sık görülen böbrek lezyonları anjiyomyolipomlar (AML) (olguların %34-80'i) ve kistlerdir (olguların %14- 32'si). Her ikisi de kronik böbrek yetmezliğine neden olabilir ve önemli bir mortalite nedenidir. Kistlerin boyutları birkaç milimetreden birkaç santimetreye kadar olabilir. US incelemede böbrekte aneikoik küçük kistler ile birlikte hiperekoik AML'lerin görülmesi, özellikle AML'ler iki taraflı ise, oldukça patognomoniktir. TSC hastalarının %2'sinde PKD1 gen delesyonu eşlik eder ve böbrek bulguları ODPKBH gibidir. TSC tanısı için 2 majör ve 1 minör bulgu yeterlidir (Tablo 4).

Tedavide mTOR inhibitörü (Sirolimus/Everolimus) öne çıkmaktadır, etkinliği tartışmalıdır. Epilepsi tedavisinde antiepileptikler, nöbetleri ilaçla durdurulamayan hastalarda ketojenik diyet önerilir. Gerekli görüldüğü takdirde vücuttaki kitleler için cerrahi girişim söz konusudur. Motor geriliği varsa fizyoterapi uygulanabilir. AML'lerde kanama riski yüksektir (%25-50) ve kanamaya bağlı hemorajik şok görülebilir. Bu risk nedeniyle 4 cm'den büyük AML'lerde profilaktik embolizasyon önerilir.

#### Nefronofitizis (NPHP)

Nefronofitizis, OR kalıtmı bir hastalık olup çocuklarda en sık rastlanan böbrek yetmezliği nedenlerinden biridir. İnsidansı 1/50.000 civarındadır. Böbrek yetmezliği ortalama yaşı 13 yaş

olup sıklıkla SDBY'ye ilerler. Geniş genetik ve klinik hetrojenite ile karakterizedir.

Mutasyonlar 13 resesif gende NPHP1-NPHP13 bulunmuştur. Silya yapısında yer alan proteinleri kodlayan bu genlerdeki mutasyonlar, silya sentrozom fonksiyonunu etkilemektedir. Nephrocystin-2/Inversin'in tanımlanması ve primer silya üzerinde Nephrocystin- 1 ve  $\beta$  Tubulin ile aynı lokalizasyonda olduğunun gösterilmesi, NPHP patogenezinde silyanın rolunu ortaya çıkartmıştır. Mutasyona uğrayan gene ve genin tipine göre hastalığın ağırlığı ve ekstrarenal organ tutulum oranı değişir. NPHP'de %80 olgu sadece renal bulgulara sahip iken %15-20 olgu ek olarak başka organ anomalileriyle birlikte, sendromik karakterde olabilmektedir.

Silya ilişkili yapıya retinanın fotoreseptörleri, kondrosit, kolanjiyosit gibi başka hücre tipleri de sahip olduğundan NPHP-ilişkili hastalık (NPHP-İH) adı verilen bir grup hastalıkta özellikle retinal dejenerasyon, serebellar vermiş hipoplazisi, hepatik fibrosis, iskelet anomalileri, ektodermal displazi, beyin malformasyonları ve nörolojik bozukluklar ilave anomaliler olarak görülebilmektedir. NPHP ilişkili sendromlardan bazıları şunlardır; Senior-Loken sendromu, Joubert sendromu, Bardet Biedl Sendromu, Jeune Torasik Distrofi, Meckel sendromu.

Benzer patogenetik mekanizmayla silya disfonksiyonu sonucu oluşan ODPKBH genellikle büyük böbrek ile karakterize olurken, NPHP-İH küçülmüş veya normal boyutta fibrotik böbreklerle karakterizedir.

**Tablo 4. TSC tanısı için belirlenen majör ve minör bulgular**

Majör Bulgular	Minör Bulgular
1. Hipomelanotik maküller ( $\geq 3$ ; en az 5 mm çap)	1. Konfeti deri lezyonlar
2. Anjiyofibromatöz ( $\geq 3$ ) ya da fibröz sefalik plaklar	2. Diş minesinde çok sayıda çukurlar
3. Ungual fibrom ( $\geq 2$ )	3. İntraoral fibrom
4. Shagreen yaması (lumbosakral bölgede, portakal kabuğu görünümünde, kaba, ciltten kabarık lezyonlar)	4. Retinada hipopigmente yama
5. Çok sayıda retinal hamartomlar	5. Çok sayıda böbrek kisti
6. Kortikal displaziler	6. Böbrek dışı hamartom
7. Subependimal nodüller	
8. Subependimal astrositomlar	
9. Kalpte rabdomyom	
10. Lenfanjiyoleiyomyomatozis (LAM)	
11. Anjiomyolipoma( $\geq 2$ )	

Tanı: 2 Major+ 1 Minör Bulgu



Histopatolojik bulguları, tübüler bazal membranda kalınlaşma/ incelme, tübüler bazal membran hasarı, tübüler atrofi, kortikomedüller bölgede (KMB) kistler, yoğun interstisyel fibrozis şeklindedir. Renal glomerül hastalıktan etkilenmez.

NPHP'de 3 tip tarif edilmiştir:

**Juvenil NPHP (Tip 1):** En sık rastlanan tiptir. Genellikle iki yaşından sonra semptom verir; hastalardaki poliüri, polidipsi, sekonder enürezis azalmış idrar konsantrasyon yeteneğine bağlıdır. İdrarla artmış sodyum kaybı ve büyüme geriliği de görülür. Hayatın ikinci on yılında (ortalama 13 yaşında) son böbrek yetmezliği bulguları saptanır.

**İnfantil NPHP (Tip 2):** 9. kromozom üzerinde *NPHP2* genindeki mutasyona bağlı olarak ortaya çıkan, kortikal mikrokistler içeren bir tübülointerstiyel nefrit tipidir. İki yaşından önce SDBY'ye sebep olur. Histopatolojik olarak diğer NPHP'lerden farklı olarak tübüler bazal membran değişiklikleri yerine toplayıcı kanallarda kistik dilatasyonlar mevcuttur. Bu nedenle böbrek büyük kistler daha belirgin görünebilir.

**Adolesan NPHP (Tip 3):** *NPHP3* genindeki mutasyonların sorumlu tutulduğu hastalığın alt tipidir. Daha ilımlı seyrederek ortalama 20'li yaşların başında SDBY'ye ilerler.

Tanıya US yardımcı olur. Hastalığın başlangıç evresinde böbrek boyutları normaldir; artmış ekojenite, kortikomedüller ayırmda azalma, kortikomedüller bölgede kistler saptanır. Zaman geçtikçe böbrekler küçülür böbrek ekojenitesi daha da artar ve KMB ayırımı kaybolur. NPHP tanısında böbrek kistleri olguların %70'inde olup tanı kriterleri içinde değildir. Genelde yerleşim yeri KMB olup küçük boyuttadır. İzole NPHP'de başka organlarda kist kesinlikle görülmez. NPHS daima bilateral renal tutulum gösterir. Gereğinde tanı ve tiplendirme açısından genetik yöntemlere başvurulabilir. Böbrek boyutları küçük değil ise renal biyopsi yapılabilir.

Tedavide konservatif/koruyucu önlemler (kan basıncı kontrolü) ve ekstrarenal bulguların yönetimi önceliklidir. Nakil başarısı genel nakil popülasyonuna göre daha iyi saptanmıştır. Ayrıca tedavide, kist gelişimi ve böbrek progresyonunu önemeyi hedefleyen çeşitli ilaçlar denenmiştir. Bunlardan bazıları; Rapamisin, Triptolid, Curcumin, Tolvaptan ve Paklitakseldir. Henüz rutin kullanımda olan bir ilaç yoktur ancak çalışmalar halen devam etmektedir.

### Medüller Kistik Böbrek Hastalığı (MKBH)

NPHP önceki yıllarda kist lokalizasyonunun aynı olması ve tubulointerstisyel fibrosis nedeniyle NPHP-MKBH olarak sınıflandırılmış idi. Ancak MKBH'nin genetik geçişindeki farklılık (OD), başlangıç yaşı, ekstrarenal bulguları ile ayrı bir antite olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, bazı yayınlarda ailesel tubulointerstisyel böbrek hastalığı ile aynı başlıkta sınıflandırılmaktadır.

Histopatolojik olarak nefronofitiziye (tübüler bazal membran bozulması, interstiyel fibrozis ve kist oluşumu) benzer fakat OD geçişi ve 3. dekatta SDBY'ye neden olmasıyla farklılık gösterir.

İki gen lokusu tanımlanmıştır: MCKD1 (kromozom 1q) ve MCKD2 (kromozom 16p). Uromodulin/Tamm-Horsfall proteinin kodlayan UMOD gen mutasyonu MCKD 2'den sorumlu tutulmuştur.

MKBH erişkin başlangıçlı ve tuz kaybettiren kronik böbrek hastalığıdır. Genelde 60'lı yaşlarda SDBY gelişir, sendromik değildir. Ekstra-renal tek bulgusu hiperürisemi ve gut hastalığıdır. USG görüntülemeye böbrekler normal boyutta ya da küçülmüştür. Artmış ekojenite, kortikomedüller ayırımın azalması, ileri safhalarda kortikomedüller sınırda veya medüllada kist oluşumu saptanır. MKBH'nin spesifik tedavisi yoktur. Elektrolit ve asit-baz bozukluğunun düzeltilmesi, hipertansiyonun tedavisi, böbrek yetmezliğinin tedavisi gibi semptomatik tedaviler uygulanır.

### Medüller Sünger Böbrek (MSB)

MSB, prevalansı 1/5.000 olan benign bir anomalidir. Bilinen bir genetik nedeni gösterilememiş olup %5 OD geçiş saptanmıştır. Son yıllarda *GDNF* geni MSB'de suçlanmıştır. Patolojisinde bilateral papiller toplayıcı kanallarda asimetrik multipl küçük kistler mevcuttur (1-mm çap) ve bu da medullanın süngerimsi bir görüntü almasına sebep olur.

USG ve BT tanıda yardımcıdır. Olguların %70'i bilateraldir. Genelde asemptomatiktir. Hematüri, idrar yolu enfeksiyonu, tubuler asidozis, medüller nefrokalsinosis görülebilir. Taş oluşumuna yatkınlık vardır İntravenöz pyelografide ektazik veya kistik papiller toplayıcı kanallarda kontrast madde birikimine bağlı olarak çiçek buketi görünümü karakteristiktir. Hemihipertrofi ve Beckwidth Wiedemann sendromu ile birlikteliği olabilir.

Tedavisinde taş hastalığı, nefrokalsinosis, idrar yolu enfeksiyonu ve asidoz varsa bunların tedavileri ve profliksi önemlidir. Hiperkalsiüri-hipositratüriye bağlı taş gelişimini engellemek için bol hidrasyon ve potasyum sitrat, hiperkalsiüri için tiazid kullanılabilir.

### KAYNAKLAR

1. Torres V E, Harris C. Hereditary and Congenital Diseases of the Kidney (Section IX). In: Feehally J, Floege J, Tonelli M, Johnson R (eds), Comprehensive Clinical Nephrology. Philadelphia: Elsevier, 2019;532-559.
2. Albert C M, Ellam T, Pirson Y, Devuyt O. The patient with genetic renal disease (Section 15). In: Turner N, Lameire N, Goldsmith D, Winearls C, Himmelfarb J, Remuzzi G (eds), Oxford Textbook of Clinical Nephrology. Oxford: Oxford University Press 2016;2589-2812.
3. Koçyiğit İ. Kistik Böbrek Hastalıkları (Kısım 12/Bölüm 1) In: Yeniçerioğlu Y, Güngör Ö, Arıcı M (eds). Temel Nefroloji. Ankara, Güneş Tıp Kitapevleri 2019;349-355.
4. Torres V, Bennett W. Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) in adults: Epidemiology, clinical presentation, and diagnosis. 2021. <http://www.uptodate.com>. Accessed 09 May 2021.
5. Koçyiğit İ, Eroğlu E. Erişkin polikistik böbrek hastalığı tedavisinde gelişmeler. Ersoy FF, (ed). Nefroloji'de Yeni Tedaviler. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019. p.51-9.



# PARANEOPLASTİK SENDROMLAR

Prof. Dr. Melike Özçelik

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

## TANIM

Paraneoplastik sendromlar tümör nedeniyle ancak doğrudan tümör hücrelerinin infiltrasyonuna bağlı olmadan gelişen bozukluklardır. Paraneoplastik sendromların patofizyolojisi net anlaşılammakla birlikte pek çok etken öne sürülmüştür. Bunlar arasında: Malign neoplazm tarafından üretilen çeşitli büyüme faktörleri ve sitokinlerin uyarısı ve monoklonal antikör aracılı veya hücresele immünitenin stimülasyonuna bağlı organ bozuklukları önemli yer tutar. Paraneoplastik sendromlar malign hastalık teşhisi konulmadan önce, malign hastalıkla eş zamanlı veya malign hastalık tanısından sonra ortaya çıkabilirler. Paraneoplastik sendromlar, eşlik eden malign hastalığın bazen ilk prezentasyon bulgusu olabildiklerinden kanserin erken teşhis edilmesi için çok önemlidir. Paraneoplastik sendromdan şüphelenildiğinde altta yatan bir malign hastalık varlığı için kişiler taranmalıdır. İdeal tarama yöntemi belirlenmemiş olsa da tümör belirteçlerini de içine alan geniş kan tetkikleri ve görüntüleme yöntemlerinin kullanılması önerilmektedir. Paraneoplastik sendromların en kesin tedavi yöntemi altta yatan kanserin tedavi edilmesidir. Aşağıda en sık rastlanılan paraneoplastik sendromlar ve klinik özellikleri değerlendirilmiştir.

## PARANEOPLASTİK ENDOKRİN SENDROMLAR

En sık görülen paraneoplastik hastalık grubunu paraneoplastik endokrin bozukluklar oluşturur.

### Uygunuz Anti-diüretik Hormon Sendromu

Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) malignite-ilişkili uygunuz anti-diüretik hormon (ADH) sendromunun (UADHS) %75'inden sorumludur (1). Daha az sıklıkla baş-boyun tümörleri ve ekstrapulmoner küçük hücreli karsinomlar nedeniyle de gelişebilir. Tümör tarafından ADH'nin ektopik üretimi patogenezele sorumludur. Semptomların şiddeti hiponatremi derecesine ve gelişim hızına bağlıdır. En sık görülen semptomlar halsizlik, bulantı ve kusmadır. Hiponatremi gelişimi çok hızlı olduğunda serebral ödem görülebilir.

Övolemik hiponatreminin en sık sebebi olan UADHS'nin tanısı, etiyojide diğer hastalıklar dışlandıktan sonra konulur.

UADHS'de idrar sodyumu 40 mEq/Lnin ve idrar osmolalitesi de >300 mosmol/kg'nin üstünde beklenir. UADHS'de ürik asit ve ürenin idrar yoluyla klerensi artmıştır. Bu nedenle UADHS sıklıkla hipourisemi ve düşük kan üre azotu ile birliktelele. Uygunuz ADH sendromuna bağlı hiponatremide tedavi altta yatan hastalığın tedavi edilmesidir. Hastaların çoğunluğunda kemoterapi başlangıcından haftalar içinde hiponatremi düzelir. Özellikle kemoterapiye yanıtın iyi olmayacağı beklenen kanserlerde tedavinin temelini sıvı kısıtlaması oluşturur. Önerilen sıvı alımı günde 800 mL'den az olmalıdır. Sıvı kısıtlamasına ek olarak, intravenöz salin, çoğunlukla hipertonik salin uygulaması gerekmektedir. İzotonik salin uygulaması genellikle serum sodyumunun daha çok düşmesine neden olmaktadır. Diğer bir tedavi ajanı olan vazopressin reseptör antagonistleri (tolvaptan, konivaptan), selektif su diürezi yaparak hiponatreminin düzelmesine yardımcı olurlar. Hiponatreminin düzeltilme hızı önemlidir. Hiponatreminin hızlı düzeltilmesine bağlı osmotik demiyelinizasyon sendromu gelişebilir. Hiponatreminin düzeltilme hızı kronik hiponatremide, 24 saatte 8mEq/L'yi aşmamalıdır. Ciddi semptomları olan hastalarda, hasta stabil oluncaya kadar serum sodyum konsantrasyonunun sık aralıklarla (tercihen 2-3 saatte bir) takip edilmesi gerekmektedir.

### Cushing Sendromu

Çoğunlukla KHAK ve akciğer kaynaklı karsinoid tümörlere bağlı görülen paraneoplastik Cushing sendromu, tümör hücreleri tarafından ACTH'nin veya daha az oranda kortikotropin salgılatıcı hormonun ektopik olarak salgılanmasına bağlı gelişir (2). ACTH bağımlı Cushing sendromu ayırıcı tanısında Cushing hastalığı ile beraber ektopik Cushing sendromu yer alır. Ektopik Cushing sendromunun hipofizer ACTH fazlalığına bağlı Cushing hastalığından ayrılmasına yardımcı testler arasında: plazma ACTH düzeyi (ektopik Cushing'de daha yükselele, genellikle >90 pg/mL), yüksek doz dexamethasone baskılama testidir (ektopik Cushing'de bu teste yanıt düşüktür). Ancak ektopik Cushing sendromu ile Cushing hastalığını ayırmada en önemli testlerden biri de inferior petrosal sinüs örneklemesidir. Petrosal sinüs/periferik venöz örneklemede ACTH oranı Cushing hastalığında 2'nin üzerinde beklenir. Ektopik Cushing sendromundan şüphelenildiğinde görüntüleme yöntemleri ile [bilgisayarlı tomografi (BT)/manyetik rezonans görüntüleme (MRG)/pozitron

emisyon tomografisi/BT gibi] başta akciğer kanseri olmak üzere malignite taraması yapılmalıdır. Mevcut kanserde tedavi ile kür sağlanabilirse ektopik Cushing sendromunda tamamen iyileşme beklenir. Kanserini iyileştirilemediği durumlarda medikal veya adrenalektomi gibi cerrahi tedaviler uygulanabilir.

### Hiperkalsemi

Tümör hücreleri tarafından salgılanan paratiroid hormon (PTH) ilişkili peptit (PTHrP) ile ilişkili paraneoplastik hiperkalsemi maligniteye bağlı hiperkalseminin en sık sebebidir. Skuamoz hücreli akciğer kanseri bu duruma en sık yol açan kanserdir. Hiperkalsemi varlığında PTH düzeyi düşük ise maligniteye bağlı hiperkalsemi akla gelmeli ve PTHrP düzeylerine bakılmalıdır. PTHrP düzeylerinin paraneoplastik hiperkalsemide yüksek olması beklenir. Paraneoplastik hiperkalsemide altta yatan malignitenin tedavisinden başka en etkili tedavi yöntemi bisfosfonatlardır. Bisfosfonatların etkilerinin başlama zamanı ortalama 2-4 gündür. İdrar çıkışı 100-150 mL/saat olacak şekilde parenteral hidrasyon erken dönemden itibaren uygulanmalıdır. Bisfosfonat uygulamasına rağmen hiperkalsemide düzelme olmayan durumlarda denosumab subkütan enjeksiyon şeklinde uygulanabilir. Ciddi ve semptomatik hiperkalsemilerde hemodiyaliz düşünülmelidir.

### Hipoglisemi

Paraneoplastik hipoglisemi hipogliseminin nadir bir sebebidir ve insülin-benzeri büyüme faktörü-2 (IGF-2) veya pro-IGF-2'nin tümör dokusu tarafından fazla salgılanmasına bağlı olarak gerçekleşir. Paraneoplastik hipoglisemi oluşumuna yol açan tümörlere başta hepatoselüler karsinom olmak üzere yumuşak doku sarkomları, mide kanseri, pankreas kanseri, mezotelyoma ve adrenokortikal karsinom örnek gösterilebilir. IGF-2'nin fazla salınımına bağlı hipoglisemilerde insülin ve IGF-1 düzeyleri düşük beklenir. IGF-2/IGF-1 oranının 10'un üzerinde olması tanıyı destekler. Tedavide tümörün çıkartılması ile hipogliseminin düzelmesi amaçlanır. Tümörün komplet rezeksiyon için elverişli bulunmadığı durumlarda subtotal rezeksiyonlarla hipogliseminin gerilediği olgular bulunmaktadır. Tümörün cerrahi olarak tedavi edilemediği durumlarda ise glukokortikoidler tercih edilen tedavi yöntemidir.

### Osteomalazi

Onkojenik osteomalazi, hipofosfatemi, fosfatüri ve alkalin fosfat yüksekliği ile karakterize nadir görülen bir paraneoplastik sendromdur. Kalsiyum ve PTH düzeyleri normal beklenirken, 1,25 vitamin D düzeyi de normal veya düşüktür. Etiyolojiden ektopik olarak tümörden salgılanan fibroblast büyüme faktörü-23 (FGF-23) aracılı renal fosfat reabsorpsiyonunun inhibisyonu ile renal fosfat kaybı sorumlu tutulmaktadır. FGF-3'ün fazla miktarda salgılandığı tümörlerin başında benign küçük mezenkimal

tümörler gelir. Biyokimyasal bulgular ile paraneoplastik osteomalaziden şüphelenildiğinde tüm vücut tümör taraması yapılmalıdır. Mezenkimal tümörlerin somatostatin reseptörü ihtiva etmesinden faydalanarak tümör taramasında oktreotide sintigrafisi, MRG ve BT gibi yöntemlerin yanı sıra kullanılabilir. Cerrahi olarak tümörün çıkartılması tedavideki en kesin yöntemdir. Tümörün rezeksiyonunun uygun bulunmadığı durumlarda fosfat, calcitriol ve anti-FGF-3 monoklonal antikor olan burosumab medikal tedavi seçenekleri olarak kullanılabilir.

## PARANEOPLASTİK DERMATOLOJİK SENDROMLAR

Heterojen bir grup hastalığı kapsayan paraneoplastik dermatozlar, paraneoplastik endokrin bozukluklardan sonra en sık görülen paraneoplastik hastalıklardır. 1976 yılında, Curth tarafından herhangi bir deri bulgusunun paraneoplastik olma durumunu belirlemede yardımcı bazı kriterler belirlenmiştir. Bunlar: Dermatozun başlangıç zamanı neoplazinin başlangıç zamanına yakın olmalıdır, dermatoz ve neoplazi paralel klinik gidiş sergilemelidir (örneğin; neoplazi gerilediğinde dermatozda gerilemeli), dermatoz genetik bir sendromun komponenti olmamalıdır, spesifik bir dermatoz spesifik bir tümör tipine eşlik etmelidir, dermatozun genel popülasyonda görülme sıklığı düşük olmalıdır, dermatozun neoplazi ile birlikte görülme sıklığı yüksek olmalıdır. Tedavide en önemli yaklaşım neoplazmin definitif tedavisi olmakla birlikte, kortikosteroidler, anti-histaminikler ve topikal ajanlar palyatif amaçla kullanılabilir.

### Paraneoplastik Pemfigus

Daha çok Hodgkin lenfoma, KLL, Waldenstrom makroglobulinemisi gibi hematolojik hastalıklara eşlik eden bir paraneoplastik dermatozdur. Sıklıkla ağırlı stomatit ile prezentedir. Deri lezyonları papül, plak, vezikül olabilir.

### Leser-Treilat Bulgusu

Çok sayıda seboreik keratoz ile karakterizedir. Lezyonlar daha çok gövde yerleşimlidir. Papüler, verüköz ve değişik renklerde lezyonlar olabilir. Gastrik kanser başta olmak üzere kolon, mesane, böbrek ve over tümörleri etiyolojide yer alabilen malignitelerdir.

### Nekrolitik Migratuvar Eritem

Çoğunlukla ağırlı ve kaşıntılı eritematöz plak şeklindeki lezyonun yüz, perine ve ekstremitelere yerleşme tercihi vardır. Nekrolitik migratuvar eritem (NME) glukagonoma sendromunun sıklıkla ilk bulgusudur. Lezyonun erken tanınması tümörün metastaz gelişmeden tespit edilmesi açısından değerlidir çünkü, glukagonomalar tanı anında yaklaşık %50-80'inin metastatik olduğu agresif tümörlerdir. NME tanısı deri biyopsisi ile konulur.

### Dermatomiyozit

Simetrik proksimal kas güçsüzlüğü ve karakteristik deri bulguları ile prezente bir durumdur. Deri bulguları kas bulguları olmaksızın da görülebilir. Karakteristik deri bulguları arasında: Gottron papülleri (el parmaklarındaki küçük eklemelerin üzerinde eritematöz papüller), heliotrop raş (periorbital pembe-mor döküntü), göğüs üst kısmında V şeklinde döküntü yer alır. Over, mide, akciğer ve jinekolojik kökenli tümörler en sık birliktelik gösterdiği malignitelerdir.

### Akantozis Nigricans Maligna

Derinin genellikle katlantı bölgelerinde simetrik hiperpigmente kadifemsi plaklar ile karakterizedir. Akantozis Nigricans, en sık, insülin direnci gibi endokrinolojik bozukluklara eşlik eden benign formuyla karşımıza çıkar. Paraneoplastik olarak gözlenen malign formu ise en sık gastrik kanser ile ilişkilidir. Karaciğer, pankreas, meme ve jinekolojik kanserlere bağlı da geliştiği gözlenmiştir.

### Sweet Sendromu

Akut febril nötrofilik dermatoz olarak da bilinen Sweet sendromu, ağırlıklı olarak baş, boyun ve üst ekstremitelerde yerleşim gösteren eritematöz nodül ve plaklar ile prezentasyon gösterir. Ödemli ve ağırlı deri lezyonlarına ateş ve lökositöz eşlik eder. Çoğunlukla akut miyeloid lösemi gibi hematolojik malignitelerle ilişkilidir.

### PARANEOPLASTİK NÖROLOJİK SENDROMLAR

Paraneoplastik nörolojik sendromların patogeneğinde immünolojik faktörlerin önemli olduğuna inanılır çünkü bu sendromların olduğu hastalarda sinir istemine karşı T hücre yanıtları ve sinir sistemi antijenlerine karşı antikör üretildiği gösterilmiştir. Yalnızca sinir sistemi tarafından eksprese edilen antijenlerin ektopik olarak tümör hücreleri tarafından da eksprese edilmesi bağışıklık sisteminin bu antijenleri yabancı olarak algılamasına neden olur ve onlara karşı uygunsuz bir bağışıklık saldırısı düzenler. Paraneoplastik nörolojik sendromlara en sık yol açan kanser KHAK'dir. Sinir sisteminin hemen her bölgesi etkilenebilir. Etkilenen bölgelere göre en sık görülen sendromlar aşağıda belirtilmiştir.

**Santral Sinir Sistemi:** Ensefalomyelit, beyin sapı ensefaliti, hızlı progresif serebellar sendrom, limbik ensefalit, miyelit, motor nöropati, opsoklonus-miyoklonus.

**Periferik Sinir Sistemi:** Duyusal nöropati, periferik nöropatiler, nöromusküler bozukluklar

**Görme ile İlgili Sendromlar:** Retinopati, uveal melanositik proliferasyon, optik nöropati.

Paraneoplastik nörolojik sendromdan şüphelenilen hastalar, hem serumda hem de beyin omurilik sıvısında paraneoplastik antikör varlığı amaçlı araştırılmalıdır (3). Paraneoplastik sendromlar genelde bilinen bir malignite durumunda ortaya

çıkarsa da, bazı durumlarda malign hastalık teşhisi konulmadan önceki yıllarda da gelişebilir. Tedavide genel olarak iki yaklaşım mevcuttur. Birincisi, altta yatan malignitenin tedavisi ile birlikte antijen kaynağının ortadan kaldırılmasıdır. İkincisi, uygunsuz immün cevabın intravenöz immünglobulin, steroidler ve diğer immünsüpresif ajanlar ile baskılanmasıdır. Optimal tedavi ve tedaviye verilen cevap spesifik sendromun ne olduğuna göre değişkenlik göstermektedir.

### PARANEOPLASTİK ROMATOLOJİK SENDROMLAR

#### Hipertrofik Osteoartropati

Parmaklarda çomaklaşma ile birlikte periostit ve artrit ile karakterizedir. Benign hastalıklara eşlik edebileceği gibi akciğer ve plevral kökenli kanserler ile ilişkili olarak da görülebilir.

#### Paraneoplastik Vaskülit

Paraneoplastik vaskülitler tüm vaskülitlerin %5'inden azını oluşturur. En sık kutanöz lökositoklastik vaskülit formunda görülür. En sık hematolojik maligniteler ile ilişkilidirler, daha az sıklıkla akciğer, kolon, meme kanseri ile de birliktelik gösterirler.

#### Pankreatik Pannikülit ve Poliartirit

Pankreas kanserinde görülebilen bu sendromda özellikle ayak bileği etkilenir. Artrite ek olarak deri atı yağ dokusunda görülen nekroz subkütan nodüller şeklinde karşımıza çıkar.

#### Raynaud Sendromu

Parmaklarda solukluk ve siyanoz ile karakterize bir sendromdur. Özellikle ileri yaş ve şiddetli olgularda eşlik eden malignite olasılığı akılda olmalıdır.

#### Lambert-Eaton Sendromu

Genellikle alt ekstremitelerin proksimal kaslarında güçsüzlük gözlenen bu sendrom en sık KHAK ile birliktedir.

#### Tekrarlayan Polikondrit

Kıkırdak dokuda deformasyona yol açan inflamasyon ile prezente nadir bir paraneoplastik sendromdur. Burun, kulak, trakea gibi dokularda görülebilir. Hematolojik ve non-hematolojik maligniteler ile birliktelik gösterebilir.

### PARANEOPLASTİK NEFROLOJİK SENDROMLAR

Kanser tanısı olmayan bir hastada nefropatinin standart tedavilere yanıt vermemesi, malign neoplazm araştırılması için uyarıcı bir durumdur. Bu durumda, yaşa ve riske göre kişilere kanser taraması yapılmalıdır. Membranöz nefropati malign neoplazma en sık eşlik eden nefropatidir (4). Akciğer, meme, mide, kolon ve mesane gibi kanser türleriyle ilişkilidir. Membranöz nefropati dışında minimal değişiklik hastalığı,

membranoproliferatif glomerulonefrit, IgA nefropatisi gibi nefrolojik bozukluklar da paraneoplastik olarak görülebirlir.

### PARANEOPLASTİK HEMATOLOJİK SENDROMLAR

Anemi (otoimmün hemolitik anemi şeklinde), lökositoz (tümör tarafından granülosit koloni uyarıcı faktör başta olmak üzere sitokin salınımına bağlı), polisitemiler (tümör tarafından eritropoetin üretimine bağlı), paraneoplastik olarak görülebilen hematolojik bozukluklardır.

### PARANEOPLASTİK HEPATİK SENDROMLAR

Açıklanamayan karaciğer disfonksiyonlarında, paraneoplastik karaciğer sendromları, oldukça nadir olduğu bilinse de, akılda tutulmalıdır. Bunlara, kaybolan safra kanalı sendromu (intrahepatik safra kanallarının progresif harabiyeti ile giden

kolestaz, en sık Hodgkin lenfoma ile birlikte) ve Stauffer sendromu (özellikle renal hücreli karsinoma bağlı gelişen paraneoplastik karaciğer disfonksiyonu) örnek olarak gösterilebilir (5).

### KAYNAKLAR

1. Robinson AG, Verbals J, Posterior Pituitary: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR et al., Williams Textbook of Endocrinology, 12th Edition, Philadelphia: Elsevier. 2011;304-315.
2. Stewart PM, Krone N, The Adrenal Cortex: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR et al., Williams Textbook of Endocrinology, 12th Edition, Philadelphia: Elsevier. 2011;501-502.
3. DeAngelis LM, Jerome B. Posner Neurologic Complications of Cancer, Contemporary Neurology Series. Oxford University Press, 2nd ed New York, USA, 2008; 656.
4. Avcı O. Paraneoplastik Nefrolojik Sendromlar: Sedef AM: Paraneoplastik Sendromlar, 1. Baskı, Ankara: Akademiyen Kitabevi. 2022;99-107.
5. Thapa B, Ramphul K. Paraneoplastic syndromes. In: eds. Statpearls, ed. Treasure Island (FL): 2022.



# ONKOLOJİK ACİLLER

Prof. Dr. Deniz Tural

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

## FEBRİL NÖTROPENİ

### Tanım

Sitotoksik kemoterapi alan hastalarda, tedavi sonrası nötrofil sayısının  $500/\text{mm}^3$  altında ya da 48 saat içinde  $500/\text{mm}^3$  daha düşük olması beklenen ve ölçülen ateşin tek ölçümde  $38,3^\circ$  ya da bir saat süresince  $38^\circ$  olması olarak tanımlanır.

Acil müdahale gerekir. Ampirik geniş spektrumlu intravenöz antibiyotik terapisi ve kan kültürü alınır. Kan kültürü sonucuna göre lüzum halinde antibiyotik tedavisi değiştirilir. Tanı konur konmaz en kısa sürede tedavi başlanmalıdır. Aksi takdirde hastada kısa sürede sepsis gelişebilir ve geri dönüşümü daha zor bir tablo ile mücadele etmek gerekebilir.

En sık nedenleri arasında, meme kanseri, akciğer kanseri, mide kanser ve benzer solid tümörlerde kullanılan yoğun doz kemoterapilere bağlı olarak gelişir.

Febril nötropeni riski yüksek hastalarda önlem amaçlı primer profilaksi yapılmalıdır.

Febril nötropeni riski, kullanılan kemoterapi ajana bağlı olarak değişmekle beraber, hastanın 65 yaş üstü olması, daha önce geniş alan radyoterapisi almış olması, böbrek yetmezliği ve benzeri ek hastalıklarının olması, daha önce febril nötropeni geçirmiş olması, immüniteyi etkileyen ek hastalıklarının olması gibi durumlar olarak sırlanabilir. Febril nötropenin gelişmesini önlemek için kemoterapiden sonra 48 sonra yapılan granülosit koloni uyarıcı faktör (GCS-F) primer profilaksi olarak değerlendirilir. Febril nötropeni geliştikten sonra yapılan GCS-F sekonder profilaksi olarak değerlendirilir. Febril nötropeni riski yüksek hastalarda primer profilaksi, hastaneye yatış, febril nötropeniye bağlı komorbiditelerin gelişmesini önlediği için, maliyet ve hasta faydası için düşünülmesi gerekir.

## MALİNG HİPERKALSEMİ

### Bulgular

Maling hiperkalsemi, yorgunluk, halsizlik, kilo kaybı, zayıflama, bulantı, kusma, konstipasyon, poliüri, mental konfüzyon, şuur kaybı, kardiyak aritmiye neden olabilir.

### Hiperkalseminin nedenleri

1. Paratiroid ile ilişkili
2. Maligniteler ile ilişkili
3. D vitamini ile ilişkili
4. Artmış kemik dönüşümü
5. Renal yetersizliğe bağlı

### Tümöre Bağlı Bağlı Hiperkalsemi

Semptomlar daha belirgin ve akut olarak ortaya çıkabilir. Acil tedavi gereksinimi fazla, kanser tanısından önce ortaya çıkabilir ve kötü bir prognostik faktördür.

### Tümörlere bağlı hiperkalsemiye neden olan en sık alt gruplar

Akciğer kanseri (%35), meme kanseri (%25), hematolojik maligniteler (miyelom+lenfoma) (%14), genitouriner tümörler (%6) ve diğer (%20).

### Kansere bağlı gelişen hiperkalsemi nedeni

- 1- Tümörlerden salınan parathormona benzer peptidlerin (PTHrp) salgılanması (skuamöz hücreli)
  - 2- Osteoklastik kemik metastazlarının, sitokinler ve kemokinlerin kemiklerden kalsiyum salınımını artırması
  - 3- Lenfomalarda 1,25 dihidroksi vitamin D (kalsitriol) oluşumu artışı ile
  - 4- Ektopik parathormon salınımı ile
- Solid tümörlerde gelişen hiperkalseminin en sık nedeni, %70'i humoral PTHrP salınımına bağlı ve PTH ile %70 benzerlik vardır.

### Tedavisi

- 1- Hidrasyon
- 2- Diüretik
- 3- Bisfosfonatlar
- 4- Kalsitonin
- 5- Steroid
- 6- Mithramycin
- 7- Gallium nitrate

### Vena Kava Superior Sendromu

Tümörün dıştan bası ile kompresyon, damarın direkt invazyonu veya tromboz gelişimi ile ortaya çıkar.



En sık sebebi akciğer küçük hücreli kanseridir. Daha nadir sebepler granüloamatöz hastalıklar, yaralanmalar ve benzeri durumlardır.

En belirgin bulgusu, göğüs duvarında kollateral venlerin belirginleşmesi, yüzde siyanoz ve ödem şeklinde ortaya çıkar.

Tedavisi, alta yatan hastalığın tedavisi, kemoterapi, radyoterapi, oksijen desteği, baş elevasyonu, lüzum halinde diüretik ve perkütan stent olarak sıralanabilir.

### Spinal Kord Basısı

Kanserli hastalarda %1-5 oranında görülür. %10 olguda ilk başvuru şekli olabilir. Erken teşhis ile komplikasyonları önleme oranı %90. Tedavi öncesi nörolojik disfonksiyonun derecesi ve gelişme süresi önemlidir.

Tedavide gecikme pleji, mesane ve rektumda sfinkter fonksiyon kaybına neden olur.

### Etiyoloji

%95 ekstradural metastaz, nadiren epidural. En sık primer tm: Akciğer, meme, prostat, lenfoma, myelom ve böbrek tm.

### Tanı

1. Nörolojik anamnez ve nörolojik muayene
2. Direkt vertebra grafisi
3. Manyetik rezonans görüntüleme

### Prognoz

- Tedavi öncesi nörolojik sekele bağlı.
- Mobil hastaların hemen hemen tümü tedavi sonrası hareketleri korunmakta. Paralizi olanların ancak %10'u tedavi sonrası yürüyebilmektedir.

### Erken bulgular

Ağrı, %90 olguda lokalize veya radiküler. Nörolojik bulgudan hafta/aylar öncesinde görülür.

- Ara dönem, sensöryel kayıp ve kuvvetsizlik.
- Geç bulgu, paralizi, otonom disfonksiyon.

Saatler ve gün içinde geri dönüşümsüz paralizi gelişir.

### Tedavi

#### Deksametazon

- Nörolojik bulgular başladıktan sonra
- s10-100 mg yükleme dozu, 6 saatte bir 10 mg ile devam.

#### Cerrahi dekompresyon

- Sınırlı bölge
- Ciddi nörolojik fonksiyon bozukluğu veya radyorezistan tümör ise

### Radyoterapi

Hasarlı vertebranın 2 alt ve üstündeki vertebralar da alan içine alınır.

### Uygunuz ADH sekresyonu sendromu

#### Etiyoloji

1. Small cell lung cancer (SCLC) en sık sebep
2. MSS hastalıklar
3. Enfeksiyon: TBC, pnömoni, apse
4. İlaç anamnezi varlığı:
5. Hipofizer ADH salınımını artıran ilaçlar
6. Siklofosamid, vincristin, cisplatin
7. Klorpropamid
8. Amitriptilin

Hastaların çoğu asemptomatiktir. Semptomlar hiponatreminin derecesi ve gelişme hızı arttıkça gelişir. Erken semptomlar spesifik değil (iştahsızlık, halsizlik, yorgunluk, bulantı, kusma). Baş ağrısı, letarji, mental değişiklikler konvülsiyon ve koma görülebilir.

#### Tanı

Aşağıdaki üç klinik tablonun aynı anda olması ile konulur:

1. Plazma Na <135 meq/L olması
2. Plazma ozmolarite <280 mosm/kg
3. İdrar Na >20 meq/L

#### Tedavi

1. Altta yatan malignite tedavisi
2. Akut tedavi (Na <120)
3. Hipertonik NaCl
4. IV furosemid 1 mg/kg +elektrolit replasmanı
5. Yirmi dört saat Na artışı 10-12 mmol/L geçmemeli
6. Aksi takdirde nörolojik hasar: santral pontin myelinoliziz
7. Kronik tedavi
8. Su kısıtlaması günde 500-1000 mL
9. Demeklosiklin 300-600 mg/gün
10. Vasopresin reseptör antagonisti (conivaptan)

### KAYNAK

Abeloff's Clinical Oncology 6th Edition, Digital; 2023.

# PEPTİK ÜLSER HASTALIĞI

Prof. Dr. Yusuf Yazgan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

## GİRİŞ

Mide veya duodenum duvarında, muskularis mukoza tabakasını aşarak daha derin tabakalara doğru ilerleyen mukozal kayba verilen addır. Mukozadaki daha sığ kayıplara erozyon denir. 5 mm çapına kadar olan lezyonlar genellikle erozyon, daha uzun çaptakiler ülser olarak kabul edilir. Mukozal hasara neden olan başlıca mekanizma, asidik ortam varlığında etkili olan pepsin aktivitesidir. Bu nedenle oluşan ülser "peptik" olarak nitelendirilir. Histamin 2 reseptör antagonistleri ve daha sonra proton pompa inhibitörleri (PPI) keşfi ile tedavi alanında çığır açılmıştır. *Helicobacter pylori*'nin patogenezdaki rolünün belirlenmesi ve eradikasyonu sayesinde peptik ülser hastalığı (PÜH) kronik tekrarlayıcı bir hastalıktan tamamen şifa bulabilen bir hastalığı dönüşmüştür.

## EPİDEMİYOLOJİ

Polikliniklerde yetişkinlerin ortalama %10'una doktorlar tarafından PÜH tanısı konulmaktadır. Dispepsi yakınması olan hastaların %15'inde PÜH saptanır. Son yıllarda gastrik ülserler duodenum ülserlerinden daha fazla görülmeye başlanmıştır. PÜH için başlıca risk faktörleri içinde *Helicobacter pylori* enfeksiyonu, ilaçlar, PÜH'ye zemin sağlayan bazı hastalıklar ve genetik faktörler sayılabilir. *Helicobacter pylori*, non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) veya sigara kullanımı ile birlikte PÜH riskini sinerjistik olarak artırır. İlaçlar içinde NSAİİ, aspirin, bifosfonatlar, potasyum klorid, kemoterapötik ajanlar (i.v. florourasil), oral kortikosteroidler ve spironolakton sayılabilir. Bazı hastalıklar peptik ülser açısından predispozan rol oynar. Bunlar sitomegalovirüs enfeksiyonu, Crohn hastalığı, siroz, kronik böbrek yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, hiperparatiroidizm, tüberküloz, sarkoidoz, miyeloproliferatif bozukluklar, multiple endokrin neoplaziler, hiatus hernisi ve Meckel divertikülü gibi tıbbi durumlardır. Genetik faktör olarak O grubu hastalarda, ailesinde ülser olanlarda ve *DupA* (duodenal ülser promoting) genine sahip olanlarda risk artmış bulunmaktadır.

## ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Etiyolojide birinci sırada *Helicobacter pylori* enfeksiyonu veya NSAİİ kullanımı (aspirin dahil) vardır. İkinci sırada ilaçlar kortikosteroidler (yüksek dozlarda veya birlikte NSAİİ kullanıldığı zaman), bifosfanatlar, mikofenolat, potasyum klorid ve florourasil yer alır. Daha nadir sebepler arasında Zollinger-Ellison sendromu, tümörler (mide kanseri, lenfoma, akciğer kanseri, gastrik rezeksiyon sonrası anastomoz ülserleri, Crohn hastalığı, viral enfeksiyonlar (sitomegalovirüs, herpes simpleks), gastrit (akut veya kronik), eosinofilik gastroduodenit, sistemik mastositoz, radyasyon, *Helicobacter heilmannii* kolonizasyonu, splanknik hipoperfüzyona yol açan durumlar, şiddetli yanık (Curling ülseri), kafa travması (Cushing ülseri) ve idiyoPATİK ülser sayılabilir.

Patogenez 3 ana grup altında toplanabilir: Gastrik luminal faktörler, *Helicobacter pylori* enfeksiyonu ve NSAİİ bağlı gastrik hasar. Mide asit sekresyonunun artması ve mukozal bariyerin bozulması gastrik lümenal faktörlerdir. *Helicobacter pylori* enfeksiyonu ise hemen hemen bütün duodenal ülserlerin (NSAİİ ve Zollinger Ellison sendromu hariç) ve NSAİİ dışı gastrik ülserlerin çoğunda prekürsör rol oynar. Ancak *Helicobacter pylori* enfeksiyonlu hastaların çoğunda ülser yoktur. *Helicobacter pylori*'nin yüksek üreaz aktivitesi sonucu gelişen amonyak, mikrobun kendisini asit ortamından korunmasını sağlar. Alkali olan amonyak antrumdaki D hücrelerinin asit algılamasını engelleyerek gastrin salınımının artmasına, böylece asit artışına neden olur. Asit artışı ülser zemini hazırlanmasını sağlar. Histolojik gastritin paterni, mide hormonlarında ve mide asit sekresyonundaki değişiklikler, duodenumdaki gastrik metaplazi, *Helicobacter pylori*'nin mukozal bariyer ve immüNOPatogenez ile olan etkileşimleri, ülserojenik suşlar ve genetik gibi çeşitli faktörler *Helicobacter pylori*'nin ülsere neden olup olmayacağını belirler. *Helicobacter pylori* ile ilişkili duodenal ülserlilerde midede asit salgılayan paryatal hücre sayısında artış vardır. Duodenuma fazla asit gelmesi nedeniyle burada gastrik metaplazi gelişir. Bu durum *Helicobacter pylori* kolonizasyonu için zemin sağlar. *Helicobacter pylori* ile ilişkili gastrik ülserlilerde ise epitel kaynaklı sitokinlerin indüklediği inflamasyon ön plandadır. Nötrofil ve makrofajların ortamda

bulunması mukozal savunma mekanizmalarını bozar. NSAİİ bağıli gastrik hasarın mekanizmasının temelini prostoglandin yapımının baskılanması oluşturur. Bu durumda mukus ve bikarbonat yapımı, epitel hücre proliferasyonu ve mukozal kan akımının azalmaktadır.

## PATOLOJİ

Duodenal ülserlerde rutin biyopsi gerekmez. Gastrik üserlerde çoğu olguda biyopsi gerekir. Çünkü malign gastrik ülserler endoskopik olarak benign izlenimi verebilir. Bazı durumlarda malignite riski oldukça düşüktür (örneğin; NSAAİ alan, multiple benign görünümlü ülserleri olan genç hastalar gibi) biyopsi ve endoskopik takip kararı kişi bazında değerlendirilir.

## KLİNİK

PÜH'nin üç önemli karakteristik özelliği var: (1) Ataklar halinde kazıntı,oyucu tarzda epigastrik ağrı,(2) geceleyin ağrının uykudan uyandırması ve (3) gıda alımı, antasit ve antisekretuar ajanlarla ağrının hafiflemesidir. Hastaların müracaat şekli popülasyonlara göre değişiklik gösterebilir: Örneğin; çocuklarda ağrı genellikle generalizedir. Yaşlılarda daha çok asemptomatiktir veya perforasyon gibi akut bulgularla ortaya çıkabilir. Konfüzyon, huzursuzluk abdominal distansiyon gibi non-spesifik bulgularla müracaat olabilir. Gebelerde ise semptomlar genellikle hafiftir ve gebelik süresince azalabilir. Özellikle üçüncü trimesterde şiddetlenecek şekilde, yemeklerden sonra veya gece yarısı kusmaları ön planda olabilir.

Kronik ülserler, özellikle NSAİİ bağıli ülserler asemptomatik olabilir. Bazen ülserin ilk bulgusu hematemez veya melena olur. Sirta vuran devamlı üst abdomen ağrısı penetrasyon; aniden başlayıp hızla yayılan, hareketle artan, sağ alt kadrana ve her iki omuza yayılabilen şiddetli üst karın ağrısı perforasyon gibi komplikasyonları düşündürür. Daha az rastlanan diğer semptomlar ise midede dolgunluk hissi, şişkinlik, erken doyma, bulantı, kusma, hazımsızlık, iştah kaybı, yağlı gıdalara tahammülsüzlük, retrosternal yanma ve sırt ağrısıdır. Ağrı periyodiktir, genellikle aç karnına veya yemeklerden 2-5 saat sonra ortaya çıkar. İmmünosüpresan, steroid ve narkotik analjezik kullanan hastalarda ve yaşlılarda perforasyon semptomları maskelenmiş olabilir.

Hastalarda NSAİİ, kortikosteroidler (yüksek dozlarda veya NSAİİ birlikte alındığında), bisfosfonatlar, potasyum preparatları, kemoterapötik ajanlar gibi ilaçlar, alkol ve sigara öyküsü sorgulanmalıdır.

Fizik muayenede, kilo kaybına ait bulgular, üst gastrointestinal sistem (GİS) kanama bulguları (taşıkardi, hipotansiyon, ortostatik hipotansiyon), deride solukluk, palpasyonla hafif epigastrik hassasiyet, perforasyon varsa akut batın bulguları, rektal tuşe ile melena veya hematokezya saptanabilir.

## RADYOLOJİ

Üst GİS endoskopisi sayesinde PÜH tanısında radyolojik yöntemlere pek başvurulmaz. Daha çok diğer karın ağrısı nedenlerinin ve komplikasyonların ayırt edilmesi (direkt grafler, akciğer filmi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans, ultrasound) amacıyla veya anjiyografi gibi ülser kanamasının girişimsel tedavisinde kullanılırlar. Nadiren endoskopi yapılamayan olgularda baryumlu özofagus-mide-duodenum grafisi tanıda kullanılabilir.

## LABORATUVAR BULGULARI

Hemogram, biyokimyasal karaciğer testleri ve pankreas patolojisi düşünülüyorsa lipaz diğer nedenleri ekarte etmek için kullanılır. Kesin tanı için üst GİS endoskopisi gerekir. Ayrıca *Helicobacter pylori* durumunu test etmek için invazif (endoskopi ve biyopsi gerektirir) ve invazif olmayan yöntemler kullanılabilir. Alarm semptomu olmayan ve 55 yaş altındaki komplike olmayan dispepsili hastalarda ve radyolojik olarak benign görünümdeki komplike olmayan duodenal ülserli olgularda endoskopi şart değildir. Bu durumların dışındaki olgularda, kanamanın eşlik ettiği ülserlerde ve gastrik çıkış darlığı şüphesinde üst GİS endoskopisi gereklidir. Tedaviye rağmen semptomları devam eden duodenal ülserli olgularda, dirençli olguları ve peptik nedenlerin dışındaki ülserleri ekarte etmek için 6-8 hafta sonra endoskopi tekrarlanmalıdır. Gastrik ülser saptanmış olgularda ise tedaviye rağmen semptomlar düzelmemişse, etiyolojisi belirsiz malign görünümlü ülser varsa ve biyopsi alınmamışsa 6-8 hafta sonra endoskopi tekrarı gereklidir. Akut mide perforasyonu düşünülüyorsa endoskopi kontrendikedir.

*Helicobacter pylori* durumu, invazif olmayan testler (13C üre nefes testi, dışkıda *Helicobacter pylori* antijen testi, serumda *Helicobacter pylori* antikoru) ve invazif testler (histopatoloji, kültür, Clotest) ile değerlendirilir. Üst GİS kanamalı olgularda en doğru non-invazif test 13C üre nefes testidir. Peptik ülseri olan tüm hastalarda *Helicobacter pylori* test edilmelidir. Test pozitif ise eradikasyon sonrası *Helicobacter pylori* durumu tekrar test edilmelidir.

Duodenumun distalindeki ülserler için peptik etiyoloji dışında (Crohn hastalığı, iskemi, Zollinger Ellison sendromu) nedenler aranmalıdır. PPI'nin endoskopiden önce verildiğinde ülserde kısmi iyileşme sağlayarak erken mide kanseri bulgularını maskeleyebileceği unutulmamalıdır.

## AYIRICI TANI

Diğer üst GİS kanama nedenleri, mide kanseri, gastroözofageal reflü hastalığı, irritable bağırsak sendromu ve pankreatit ayırıcı tanıda düşünülmalıdır.

## TEDAVİ VE PROGNOZ

**Tedaviye Genel Yaklaşım:** NSAİİ kullanırken ülser gelişmişse NSAİİ kesilir, PPI veya H2 reseptör blokeri (H2RB) 8 hafta süreyle kullanılır ve bu tedavinin sonunda *Helicobacter pylori* pozitif ise *Helicobacter pylori* eradikasyon tedavisi verilir.

*Helicobacter pylori* pozitif olan tüm mide ve duodenum ülserlerinde *Helicobacter pylori* eradikasyonu yapılmalıdır. Duodenum ülserinde *Helicobacter pylori* eradikasyonu sağlanmış ise ek asit süpresyon tedavisine ihtiyaç yoktur. Gastrik ülserlilerde ise *Helicobacter pylori* eradikasyon tedavisinden sonra 3 hafta süreyle PPI ile asit süpresyonuna devam edilmesi ülser iyileşme oranlarını artırır. *Helicobacter pylori* negatif PÜH hastalarda, NSAİİ kullanmıyorlarsa, tam doz PPI veya H2RB'ler 4-8 hafta yeterlidir.

Asit süpresyon amacıyla kullanılan PPI, gastrik ülserlerin iyileşmesinde ranitidinden daha etkilidir. Farklı formülasyondaki PPI'lerin standart dozları, ülser iyileşmesinde ve idamesinde benzer etkiye sahiptirler. H2RB, PPI cevap olmadığında kullanılabilir. Antasitlerin, sukralfatın, mizoprostolon ve bizmut bileşiklerinin ülser iyileşmesindeki rolleri kısıtlıdır.

### Tedavi takibi

*Helicobacter pylori* pozitif ülserli olgularda, *Helicobacter pylori* eradikasyon tedavisinin tamamlanmasından 4 hafta sonra, C-13 nefes testi veya dışkı antijen testi ile kontrol edilerek *Helicobacter pylori*'nin negatif olunduğundan emin olunmalıdır (özellikle tedaviye cevapsız olgularda) gastrik ülserli olgularda tedaviden 6-8 hafta sonra endoskopi tekrar edilmelidir.

Ülser iyileştikten sonra NSAİİ kullanacak olanlarda NSAİİ kullanımını yeniden değerlendirilir, mümkünse dozu azaltılır veya "gerektiğinde" kullanım şekli önerilir. Eğer komplikasyonlu (kanama, perforasyon, obstrüksiyon) ülser öyküsü varsa birlikte PPI verilmelidir. Olabildiği kadar COX-2 selektif NSAİİ ve PPI kombinasyonu tercih edilmelidir. (COX-2'nin potansiyel kardiyovasküler komplikasyonları dikkate alınmalıdır!).

Tedaviye rağmen ülser iyileşmemişse tedaviye uyumsuzluk, malign ülser, NSAİİ kullanımı, diğer ülser yapıcı ilaçların kullanımı ve diğer nadir ülser nedenleri (Crohn hastalığı, Zollinger Ellison sendromu) akla getirilmelidir.

Perfore ülserlilerde ve tıbbi tedaviye cevap vermeyen olgularda cerrahi endikasyonu vardır.

### PÜH Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

PÜH tanısı konulmuş ancak NSAİİ kullanmaya devam edecek hastalarda 8 hafta tam doz PPI veya H2RB, ardından *Helicobacter pylori* pozitif ise eradikasyon tedavisi verilir. NSAİİ kullanmayan *Helicobacter pylori* negatif ülserlerde tam doz PPI veya H2RB 4-8 hafta süreyle tedavi yeterlidir.

### *Helicobacter Pylori* Eradikasyonu

*Helicobacter pylori* eradikasyonunda kullanılan standart ve alternatif rejimler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Kullanılan ilaçlar içinde klaritromisin direnci eradikasyon tedavisinde önemli bir sorundur. Ülkemizde de olduğu gibi direncin %15'in üzerinde olduğu bölgelerde ve daha önce makrolid kullanmış olgularda klaritromisin kullanımı uygun değildir. *Helicobacter pylori* ile ilişkili PÜH olgularında, test et ve tedavi et stratejisine rağmen semptomları sebat eden hastalarda,

**Tablo 1. *Helicobacter pylori* eradikasyonunda kullanılan ilaç rejimleri**

Rehberlerde önerilen eradikasyon rejimleri
10-14 günlük bizmutlu dörtlü tedavi;
- Standart doz PPI günde iki kez
- Bizmut subsitrat 120-300 mg veya bizmut subsalisilat 300 mg günde dört kez
- Metronidazol 250 mg günde dört kez veya 500 mg günde 3-4 kez
- Tetrasiklin 500 mg günde dört kez
10-14 günlük konkomitant dörtlü tedavi;
- Standart doz PPI günde iki kez
- Klaritromisin 500 mg günde iki kez
- Amoksisilin 1,000 mg günde iki kez
- Nitroimidazol (metronidazol veya tinidazol) 500 mg günde iki kez
14 günlük üçlü klasik tedavi;
(Klaritromisin direncinin %15 üzerinde olduğu bölgelerde ve daha önce makrolid kullanmış olgularda bu rejim uygun değildir)
- Standart doz PPI günde iki kez
- Klaritromisin 500 mg günde iki kez
- Amoksisilin 1 g veya metronidazol 500 mg günde iki kez
<b>Alternatif <i>Helicobacter pylori</i> eradikasyon rejimleri;</b>
Levofloksasinli 10-14 günlük üçlü tedavi;
- Standart doz PPI günde iki kez
- Amoksisilin 1,000 mg günde iki kez
- Levofloksasin 500 mg günde iki kez
Ardışık tedaviler;
- Standart-doza PPI günde iki kez ve amoksisilin 1 g günde iki kez 5-7 gün süreyle kullanıldıktan sonra PPI günde iki kez, klaritromisin 500 mg günde iki kez ve bir nitroimidazol (metronidazol veya tinidazol) 500 mg günde iki kez 5-7 süreyle
- Standart doz PPI günde iki kez ve amoksisilin 1 g günde iki kez 5-7 gün kullandıktan sonra PPI günde iki kez, levofloksasin 500 mg günde bir kez ve bir nitroimidazole (metronidazol veya tinidazol) 500 mg günde iki kez 5-7 süreyle
Hibrit tedavi;
- Standart-doza PPI günde iki kez ve amoksisilin 1 g günde iki kez 7 gün boyunca kullandıktan sonra PPI günde iki kez, amoksisilin 1 g günde iki kez, klaritromisin 500 mg günde iki kez ve bir nitroimidazol (metronidazol veya tinidazol) 500 mg günde iki kez 7 süreyle



*Helicobacter pylori* ile ilişkili MALT lenfoma saptananlarda ve mide kanseri nedeniyle kısmi rezeksiyon yapılanlarda, tedavinin tamamlanmasından 4 hafta sonra, *Helicobacter pylori* eradikasyonunun sağlandığından emin olmak gerekli testler yapılmalıdır.

### Proton Pompa İnhibitörleri

PPI'ler paryatal hücrelerdeki H-K-ATPaz pompasını irreversible olarak inhibe ederek mide asit salgısını azaltan ilaçlardır. Kullanımda olan başlıca PPI'leri omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol ve ezomeprazoldur. Ülser iyileşmesinde ve idamesinde benzer etkinliklere sahiptirler.

### Diğer İlaçlar

PÜH tedavisinde kullanılan ilaçlar arasında gıdalar, antasitler, H2RB'leri, vonoprazan, famotidin + kalsiyum karbonat bileşiği, irsogladin maleat ve mukozal bariyer güçlendirici ilaçlar (sukralfat, mizoprostol, bizmut tuzları) sayılabilir. H2RB'leri PPI tedavisine dirençli olgularda kullanılabilir. Vonoprazan potasyumla yarışmaya giren bir asit baskılayıcı ilaçtır, etkinliği lansoprazola eş değerdir. İrsogladin maleate fosfodiesteraz tip 4 inhibitörüdür, süperoksit üretimini inhibe ederek etki gösterir, etkinliğe en az famotidin kadardır.

### Cerrahi

Ülser perforasyonu veya kontrol edilemeyen kanamalarda, ilaçlara intolerans veya uyumsuzluk geliştiğinde, ülserle bağlı komplikasyonlar açısından riskli hastalarda (transplant alıcıları,

NSAİİ bağımlısı hastalar, dev ülseri olanlar, tedaviye rağmen ülseri iyileşmeyenler) ve idame tedavisi sırasında sık relaps gösterenlerde cerrahi endikasyonu vardır. Cerrahi açık veya laparoskopik yöntemle yapılabilir.

### Prognoz ve Komplikasyonlar

*Helicobacter pylori* eradikasyonunun sağlanması sayesinde semptomatik duodenal ve gastrik ülser nüks oranlarını ve peptik ülserle bağlı kanama nüks oranı ve cerrahi ihtiyacı belirgin olarak azalmıştır.

Başlıca komplikasyonları kanama, perforasyon, retroperitoneal organlara penetrasyon ve darlıklardır. Bunlar arasında en sık ve en ciddi komplikasyonu kanamadır. Perforasyon daha çok duodenal ülserlerde görülür. Darlık alanı genellikle mide çıkış bölgesindedir. Bu lezyonlarda öncelikle malignitenin ekarte edilmesi için biyopsi alınmalıdır.

### KAYNAKLAR

1. Chan FKL, Lau JWL. Peptic Ulcer Disease. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. (11th ed). Philadelphia: Elsevier; 2021:806-819.
2. Prasad MA, Friedman LS. Peptic ulcer disease. In: J. Srinivasan S, Friedman LS, editors. Sitaraman and Friedman's Essentials of Gastroenterology second edition. Hoboken, USA: Wiley Blackwell; 2018:35-48.
3. Ingram RJM, Ragunath K, Atherton JC. Peptic ulcer disease. In: Podolsky DK, Camilleri M, Fitz JG, et al, editors. Yamada's Textbook of Gastroenterology. Hoboken, USA: Wiley Blackwell; 2016:1032-1077.



# GASTROÖZOFAJİYAL REFLÜ HASTALIĞI

Prof. Dr. Yusuf Yazgan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

## GİRİŞ

Gastroözofajiyal reflü mide içeriğinin özofagusa kaçması ile karakterize fizyolojik bir durumdur. Aslında bir hastalık hali değildir, herhangi bir semptom veya hasar oluşturmaksızın günde birçok kez meydana gelmektedir. Gastroözofajiyal reflü hastalığı (GÖRH) ise semptomlar ve/veya doku hasarı ile karakterli bir hastalıktır. Çok sayıda faktör hastalığın patogenezinde rol oynamaktadır. Dünyanın en sık rastlanan hastalıklarından biridir. En sık rastlanan GÖRH semptomu retrosternal yanma ve mide içeriğinin ağza gelmesidir. Kalp kökenli olmayan göğüs ağrısının en sık görülen nedeni GÖRH'dir.

## EPİDEMİYOLOJİ

Haftada en az bir kez GÖRH semptom görülme sıklığı tüm dünyada ortalama %13 bulunmuştur. ABD'de toplumun %40'ında ayda bir, %20'sinde haftada bir, %7-10'unda günde bir kez reflü yakınması vardır. Ülkemizdeki GÖRH sıklığı %19-25 olup batı ülkelerindeki benzer oranlara sahiptir. GÖRH hastalığı için başlıca risk faktörleri ileri yaş (65 yaş üstü), obezite, genetik faktörler, gebelik, bazı fiziksel aktiviteler (ağır kaldırma, bisiklet, yüzme) ve sigaradır. Ayrıca *Helikobakter pilori* prevalansındaki azalmanın GÖRH ve komplikasyonları için bir risk faktörü olduğunu bildiren yayınlar vardır.

## ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

GÖRH, özofagusu koruyan savunmaya dayalı faktörlerle (antireflü bariyerler, özofajiyal klirens, doku direnci gibi) mideden reflü olan agresif faktörler (mide sıvısının asiditesi, hacmi ve duodenal içeriği) arasındaki dengenin bozulmasından ortaya çıkan karmaşık bir fizyopatolojiye sahiptir.

Antireflü bariyerler arasında intrinsek alt özofagus sfinkter (AÖS) basıncı, diafragma krusu, frenözofajiyal ligament ve His keskin açısı sayılabilir. Geçici alt özofagus sfinkter gevşemesi (GAÖSG), mide ile ilgili faktörler, özofagus klirensinin azalması, diyet ve ilaçlar ve hiatus hernisi GÖRH fizyopatolojisinde rol oynayan en önemli mekanizmalardır. GAÖSG, bir nörotransmitter olan gamaaminobutirik (GABA) asit vasıtasıyla gerçekleşir. Sfinkteri sağlam olan kişilerde reflüye neden olan en önemli mekanizmadır. Aberran GAÖSG majör patofizyolojik faktördür.

GÖRH'de GAÖSG sayısı artmış veya süresi uzamıştır. GAÖSG varlığında reflü olup olamayacağını belirleyen faktörler abdominal ıknıma, hiatus herni varlığı, özofagus kısalmasının derecesi ve GAÖSG'nin süresidir. GAÖSG'nin başlıca uyarıcı ise proksimal midenin distansiyonudur. Bunun dışında yağlı gıdalar, stres ve farinksin uyarılması da diğer uyarıcılardır. Reflü ataklarının %5-10'u, yutmanın indüklediği AÖS relaksasyonuna bağlıdır. Özellikle hiatal herni ve yetersiz peristaltizm ile bu mekanizma arasında yakın ilişki vardır. AÖS basıncının düşük olması durumunda ise karın içi basıncın artmasıyla (ıknıma, öksürme, öne eğilme gibi) reflü kolaylaşmaktadır. AÖS basıncının hiç olmadığı veya çok düşük olduğu durumlar (skleroderma, akalazyada miyotomi operasyonu) çok nadir görülmekle birlikte hastalarda reflü çok şiddetlidir.

Asit hasarını koruyucu bir başka mekanizma *özofagus asit klirensidir*. İki ana başlık altında toplanır. Bolus/hacim klirensi ve asit klirensi. Hacim klirensini sağlayanlar özofagusun peristaltizm yeteneği ve yer çekimidir. Hiatal herni özofagusun boşalmasını engellen önemli bir faktördür. Asit klirensi üzerine etkili olan diğer faktör ise tükürük salgısıdır. Ağız kuruluğu olanlarda ve sigara içenlerde GÖRH sık görülür.

Asit klirensinin normal olmasına rağmen bazı olgularda GÖRH oluşabilmektedir. Bu doku direnci denilen savunma mekanizmasının bozulmasına bağlı olabilir. Doku direnci faktörü preepitelyal savunma (musin ve prostoglandin E), epitelyal savunma (hücre zarları, hücreler arası bağlantı kompleksleri, tükürük içeriğindeki epitelyal büyüme faktörü, "transforming growth" faktör alfa, prostoglandin E) ve postepitelyal savunma (mukozal kan akımı) olarak üç kısımda incelenebilir.

Diafragmatik hiatustaki bozukluk nedeniyle mide proksimalinin toraksa doğru fıtıklaşması ile meydana gelen hiatus hernisi mekanik bariyerin bozulmasına neden olur. Hiatus hernisi olan her olguda GÖRH gelişmesi şart değildir, ancak reflü özofajiti olan olguların %54-94'ünde hiatal herni saptanır. Hiatal herninin reflü yapma mekanizmaları AÖS'nin zayıflaması ve kısalması, AÖS'ye diafragma desteğinin azalması, AÖS karın içi kısmının kaybolması, herni kesesi içinde mide sıvısı birikmesi, frenözofajiyal ligamentin fonksiyonunu kaybetmesi ve diafragmatik hiatusun genişlemesidir. Hiatal herninin etiolojinde kalıtsal kas hastalığı, reflünün kendisinin özofagus boyunda kısalma yaparak hiatus oluşturması, obezite ve ağır kaldırma sorumlu tutulmaktadır. Midenin kardiya bölgesinde,

asiditesi gıdalarla tamponlanamayan bir asit cebinden ve bunun reflüye neden olduğundan bahsedilmektedir. GÖRH'li hastalarda asit cebi daha çok rastlanmaktadır. Hiatal hernisi olanlarda ise asit cebi daha da genişleyerek reflüye katkıda bulunur.

Gastrik agresif faktörler içinde asit, pepsin, safra asitleri ve mide boşalmasının gecikmesi sayılabilir. pH 4'ün altındaki mide asiti ile karşılaşmasının sıklığına ve süresine bağlı olarak özofagus mukozasının hasarlanma şiddeti artmaktadır. Reflü içeriğinde asit ile birlikte safra asitleri bulunduğu özofajit şiddetleri, Barrett özofagusu (BÖ) oluşum riski artar.

Son yıllarda özofagus hasarının gelişmesinde sitokin aracılı mekanizmalar ileri sürülmektedir. Bu paradigmaya göre reflü olan içerik direkt hasar oluşturmaktan ziyade özofagus epitel hücrelerinden birtakım kemokinler salgılanmasını sağlayarak hasarı başlatmaktadır.

## PATOLOJİ

Mukoza endoskopik olarak tamamen normal görünmesine karşın mikroskopik değişiklikler gözlenebilir. En klasik değişiklik bazal hücre hiperplazisi ve bağ dokusunun epitel içine yaptığı parmaklı uzantıların boyunun kısalmasıdır. Nötrofil ve sıklıkla eozinofillerden oluşan akut inflamasyon bulguları özofajit açısından özgülüğü yüksek olmakla birlikte duyarlılığı çok düşüktür. Bu nedenle normal endoskopik görünümü mukozadan biyopsi almanın gerekli olmadığı düşünülebilir. Ancak özellikle disfajisi olan olgularda eozinofilik özofajiti GÖRH'den ayırmak için biyopsi şarttır. Ayrıca BÖ tanısı koymak amacıyla biyopsi yapılmalıdır.

## KLİNİK

Hastalığın öyküsünde semptomların ne zaman başladığı, diyet veya öğünlerle ilişkisi, alarm bulgularının varlığı [kusma, gastrointestinal sistem (GİS) kanaması, kilo kaybı, disfaji, erken doyma], kardiyak semptomlarının mevcudiyeti sorgulanmalıdır.

Reflüye ait tipik semptomlar retrosternal yanma, regürjitasyon, disfaji ve daha az sıklıkta rastlanan (ağızda salya artışı, bulantı, kusma, hıçkırık, geğirme ve odinofaji) diğer semptomlardır. Atipik semptomlar ise göğüs ağrısı, kronik öksürük, geçmeyen astım, laringeal semptomlar (boğaz ağrısı, boğazı temizleme hissi, globus, ses kısıklığı), dental erozyonlar ve uyku bozukluklarıdır. Atipik semptomu olanların önemli bir kısmında klasik reflü bulguları olmayabilir. Bunlara sessiz reflü hastaları denir.

Tipik semptomlar içinde en sık rastlanan retrosternal yanma, mideden veya göğüs alt kısmından yukarı doğru, bazen boğaza, boyuna ve hatta nadiren sırtta yayılan bir yanma hissi olarak tanımlanır. Genellikle ağır yemeklerden sonra veya baharat, turuncu, yağlı gıdalar, çikolata ve alkol alımı sonrası ortaya çıkar.

Yatağa uzanınca ve öne eğilince artar. Gece uykudan kaldırabilir. Uyku bozukluğu ve psikolojik stres semptom eşliğini düşürebilir. Regürjitasyon ağıza veya farinkse mide içeriğinin veya acı suların gelmesidir. Bu semptomun tıbbi tedavisi klasik retrosternal yanmaya göre çok daha zordur. Klasik semptomlardan disfaji GÖRH'lerin %30'unda görülebilmektedir. Genellikle uzun süreli hastalıkta ortaya çıkar. Kilo kaybı beklenmez. GÖRH'deki disfaji nedenleri sıklık sırasına göre peptik striktür, Schatzki halkası, şiddetli özofajit, peristaltik disfonksiyon ve özofagus kanseridir. Daha az rastlanan semptomlardan olan ağızda salya artışı refleks olarak tükürük sekresyonunun artmasına bağlı gerçekleşir. Bazı GÖRH olguları asemptomatiktir. Özellikle ileri yaşlarda ağrı algılanmasının azalmasına bağlıdır. BÖ olgularının %40'ının ilk müracaatlarında klasik semptomlar görülmeyebilir.

Atipik semptomlar içinde göğüs ağrısının anjina pectorisi taklit edebileceği akılda tutulmalıdır. Sıklıkla yemeklerden sonra ve emosyonel stres sonrası şiddetleri. Birkaç dakika veya birkaç saat sürebilir. Sıklıkla kendiliğinden düzeler. Antasitlere cevap verir. Geçmeyen astım atakları GÖRH'nin en çok uğraştıran atipik semptomlarından. Astmalı hastaların %34-89'unda GÖRH saptanır. Öne sürülen mekanizma, mide içeriğinin aspirasyonu ve özofagustan kaynaklanan vagal refleks yolu ile bronkokonstriksiyon oluşmasıdır. GÖRH ile ilişkili astımı olanların yaklaşık %30'unda özofagusa ait semptom bulunmaz. Bu grup hastalara ampirik asit baskılayıcı tedavi verilmesinin pek faydalı olmadığı gösterilmiştir. GÖRH ait laringeal semptomu olan olguların boğaz muayenesinde başlıca saptanan bulgular posterior larenjit, vokal kord ülserleri, granülomlar, lökoplaki ve hatta kanserdir. GÖRH, kronik öksürük nedenleri içinde, sinüs hastalıkları ve astımdan sonra gelir. Gece oluşan GÖRH uyku kesintilerine sebep olarak hayat kalitesinde bozulmaya yol açabilir.

Atipik semptomları olanlarda tipik olanlara göre özofajit veya BÖ oranı daha az, tedaviye cevap daha belirsiz ve özofagus pH ölçümleri duyarlılığı daha azdır. Atipik semptomlardan olan göğüs ağrısının kardiyak kökenli olmadığından tamamen emin olunduktan sonra etiyolojik araştırmalara girilmelidir.

GÖRH olanlarda fizik muayene bulguları hemen hiç yoktur veya minimaldir.

## RADYOLOJİ

Baryumlu özofagus grafisi, semptom veren mekanik sebepler konusunda (striktür, Schatzki halkası, web, tümör, hiatal herni), peristaltizmin değerlendirilmesinde ve işlem sırasında reflünün varlığı hakkında fikir verir ancak mukozal hasar konusunda bilgi vermez. Bu nedenle GÖRH tanısında pek kullanılmaz. Radyasyona maruz kalma en önemli dezavantajdır. Ucuz, kolay ulaşılabılır ve non-invazif olması ise avantajdır.

## LABORATUVAR BULGULARI VE TANI

GÖRH tanısının konulmasında şu yöntemler kullanılır: GÖRH anketi, proton pompa inhibitörü (PPI) deneme tedavisi, baryumlu özofagus grafisi, üst GİS endoskopi, histoloji, ambulatuvar pH testi, intraluminal impedans-pH testi ve mukozal impedans PPI deneme tedavisi GÖRH tanısında ve tedaviye cevabın değerlendirilmesinde en basit ve ilk yöntemdir. Günde bir kez sabah kahvaltıdan önce bir doz PPI (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, ezomeprazol, rabeprazol) 30 gün süreyle kullanılır. Eğer GÖRH varsa genellikle 1-2 haftada tedaviye cevap vardır. Duyarlılığı %78, özgüllüğü %54'tür.

Üst GİS endoskopisi özofagus mukozasının direkt görüntülenmesini sağlar. Duyarlılığı %90-95, özgüllüğü %50'dir. Başlıca gözlenen bulgular normal görünüm, eritem, granülasyon, frajilite, erozyon, mukozal kırıklar, kanama ve ülserdir. Bu lezyonların görünümüne göre özofajit Los Angeles sınıflamasına göre A-D arasında derecelendirilir. Alarm semptomları (kilo kaybı, disfaji, kanama) olan her olguya endoskopi yapılmalıdır. GÖRH komplikasyonlarının (striktür, BÖ... gibi) saptanmasını sağlar. Dört-8 haftalık PPI tedavisine rağmen şikayetleri düzelmeyen hastalara ve şiddetli özofajiti saptanıp 2 aylık tedavisini tamamlamış hastalara endoskopi yapılmalıdır. Disfajisi olan hastaların özofagusundan eozinofilik özofajiti ekarte etmek için biyopsi alınmalıdır.

Endoskopi normalse sonraki tercih edilecek test özofagus pH ölçümüdür. Tipik GÖRH hastalarında bu testin duyarlılığı %79-96, özgüllüğü %85-100 arasındadır. Ucunda bir pH sensörü bulunan kateter AÖS'nin 5 cm proksimaline yerleştirilerek 24 saat boyunca ölçümler yapılır. Son yıllarda kablosuz teknolojiye sahip sensörler kullanıma girmiştir. Reflü saptanmasında altın standarttır. Ölçümlerde pH düzeyinin 4'ün altına düşmesi reflü epizodu olarak adlandırılır. Çok çeşitli parametrelerle ölçüm yapılan bu testte en çok işe yarayanı pH'nın 4'ün altında kaldığı sürenin yüzdesi ve semptomlarla korelasyonudur. Bazı hastalarda özofajiyal pH 4'ün, hatta 7'nin üzerinde olmasına rağmen reflü yakınmaları olmaktadır. Asidik, zayıf asidik ve asidik olmayan reflü ataklarını ve bu ataklarla semptom ilişkisini test etmek için «Multichannel impedance pH meter» kullanılır. Bu test ayrıca sıvı ve hava reflüsünü de saptayabilmektedir. Mukozal impedans ölçümü son yıllarda kullanıma giren bir yöntem olup eozinofilik özofajit ile GÖRH'yi çok iyi ayırt edebilmektedir.

Non-erozif GÖRH olanlarda cerrahi ya da endoskopik tedavi öncesi özofajiyal pH testi yapılmalıdır. Non-kardiyak göğüs ağrısı olan olguların önemli bir kısmında (%25-60) özofajiyal pH testi anormal bulunur. Ambulatuvar pH testinin başlıca endikasyonları; refrakter reflü semptomları, atipik semptomlar, endoskopik bulguların normal bulunduğu tipik semptomlar, fundoplikasyon öncesi değerlendirme ve antireflü tedavisinin takibidir.

Özofajiyal manometri, komplike olmayan GÖRH olgularda rutin kullanılan bir test değildir. Ancak skleroderma ve varyant akalazyaya gibi hastalıkların ekarte edilmesi ve özofagus peristaltizminin değerlendirilmesi amacıyla fundoplikasyon operasyonu öncesi yapılmalıdır.

## AYIRICI TANI

GÖRH taklit edebilen diğer durumlar arasında akalazyaya, eozinofilik özofajit, Zenker divertikülü, gastroparezis, peptik ülser, fonksiyonel dispepsi, anjino pektoris ve diğer özofajit nedenleri (ilaç, enfeksiyon veya radyasyona bağlı) sayılabilir.

## TEDAVİ VE PROGNOZ

Tedavinin temelini yaşam tarzı değişiklikleri, antasitler, H2 reseptör blokerleri (H2RB), PPI, prokinetikler, GABA-B agonistleri, endoskopik tedaviler ve cerrahi tedaviler oluşturur.

Yaşam tarzı değişiklikleri hafif ve sık olmayan yakınmalarda ilk seçenektir. Kilo verme ve yatağın baş kısmının 30 derece yükseltilmesi en çok fayda sağlayan yaklaşımlardır. Yağlı, baharatlı ve asidik gıdalar ile kahve, karbonatlı içecekler ve çikolatadan kaçınma, alkol ve sigaradan uzak durma önerilir. Gece yatmadan önce gıda alınmasından kaçınılmalıdır. Antasitler mide asidini nötralize edip pH'ı 4'ün üzerine çıkararak etki gösterirler. Hafif semptomlu ve sık olmayan reflü olgularında antasitler ve alginatlar faydalıdır. Etkileri 5 dakika içinde başlar, 90 dakika kadar sürebilir. H2RB ilaçlar paryatal hücrelerdeki histamin reseptörlerini bloke ederek etki gösterirler. Etkileri kısa kürede başlar, 6-10 saat sürer. Özofajiti iyileştirme oranı %50 civarındadır. Hafif semptomlu ve sık olmayan reflü olgularında faydalı olabilir. PPI, mide paryatal hücrelerindeki H+/K+-ATPaz pompasını irreversibl olarak inhibe ederler. Orta veya şiddetli GÖRH temel tedavidir, idame tedavisinde de kullanılırlar. Günde bir kez standart doz ile 15-21 saat etkilidirler. Şiddetli olgularda ve erozif özofajit durumlarında çift doz kullanılabilirler. PPI ile tedaviye cevap yoksa: Yetersiz asit süpresyonu, ilaç uyumsuzluğu, zayıf asit reflüsü, safra reflüsü, gastrik boşalma bozukluğu, fonksiyonel retrosternal yanma akla getirilmelidir. En sık yan etki ishal, baş ağrısı, karın ağrısıdır. Ayrıca enterik enfeksiyonlara hassasiyet, ince bağırsaklarda bakteriyel aşırı çoğalma, elektrolit bozukluğu, kronik böbrek hastalığı, kalça kırığı, demans az rastlanan yan etkileri arasındadır. Endoskopik tedaviler henüz deneysel aşamada olup rutin kullanımı önerilmemektedir. Bu tedavilerde amaç reflüyü azaltmak, asite verilen nöral cevabı değiştirmek ve semptomları iyileştirmektir. Başlıca endoskopik yaklaşımlar kardiyözofajiyal bileşkeye radyofrekans uygulaması, kitle oluşturucu maddelerin injekte edilmesi, protez implantasyonları ve gastroplikasyon işlemidir. Cerrahi tedavide en sık kullanılan yöntem Nissen fundoplikasyonudur. Fundusun 360 derece distal özofagusa sarılması ameliyatıdır. Toupet fundoplikasyonu ise kısmi sarma operasyonudur, özofagus

motilitesi bozuk olanlarda kullanılır. Laparoskopik yapılabilen bu işlem PPI kadar etkilidir (özellikle ilk 5 yılda). GÖRH cerrahisi BÖ adenokarsinoma gidişini engellemez. Disfaji (%20), gaz sıkışması, tekrar PPI ihtiyacı (%50) en önemli yan etkileridir. PPI cevap veren ancak PPI tolere edemeyen ve daha kalıcı etki isteyen, retrosternal yanma semptomlarına cevap veren ancak regürjitasyonu devam eden, striktürü olan ve akciğer komplikasyonları gibi nükseden komplikasyonları olan hastalar cerrahi adaydırlar.

GÖRH'nin klinik seyri, hastalığın non-erozif, erozif ve BÖ oluşuna göre değişkenlik gösterir. Genellikle bu spektrumlar arasında geçişkenlik yoktur. Örneğin; non-erozif özofajitlerin sadece %25'i erozif özofajite ilerler. GÖRH olgularının %70'inde endoskopik bulgular normaldir. Non-erozif seyreden bu olguların çoğu kadın cinsiyet, genç ve zayıf yapıdadırlar. Hiatal herni birlikte pek görülmez ve fonksiyonel bağırsak bozuklukları sıktır. Ambulatuvar pH çalışmalarına göre non-erozif grupta üç subgrup tanımlanmıştır. Birincisi belirgin asit reflüsü saptanan ve PPI'ye kolay cevap veren gruptur. İkincisi asit reflüsü saptanamayan ancak reflü epizodları ile semptomlar arasında korelasyon bulunan gruptur. Roma IV kriterlerine göre bu grup "reflü hipersensitivitesi" olarak adlandırılmıştır. Antireflü tedavisine iyi yanıt vermezler. Üçüncüsü asit reflüsü saptanamayan ve semptom korelasyonu olmayan gruptur. Bu grup "fonksiyonel retrosternal yanma" olarak adlandırılır. Erozif seyreden olgularda erkek cinsiyet, ileri yaş, obezite ve hiatal herni varlığı daha sık görülür. Komplikasyon geliştirme oranları daha yüksek olup tedavi sonrası nüks oranları daha yüksektir.

GÖRH'nin hemoraji, ülser ve perforasyon dışında iki önemli komplikasyonu vardır: Özofagus striktürü ve BÖ. Striktür genellikle özofagusun distalinde, düzgün, çevresel ve skarlaşmış

olarak bulunur. Tedavi edilmeyen olgularda sıklığı %7-23 kadardır. Hastalarda katı gıdalara karşı progressif bir disfaji vardır, kilo kaybı pek görülmez. Tedavisi buji veya balonlarla dilatasyon olup 15 mm'lik bir genişleme sağlanması yeterlidir. BÖ, özofagus mukozasının çok katlı yassı epitelinin uzun süreli asite maruz kalması sonucunda metaplaziye uğrayarak goblet hücrelerinden zengin özelleşmiş silindirik epitel haline dönüşmesidir. GÖRH olgularda BÖ riski %10-15 arasındadır. BÖ'den adenokarsinoma ilerleme riski yıllık %0,5-1'dir. Beyaz ırkta ve 50 yaş üzerinde sıklığı artar. Kesin tanısı için mutlaka biyopsi alınmalı ve histolojik değerlendirme yapılmalıdır. BÖ'lü tüm olgular, eğer displazi yoksa, her 3-5 yılda bir, mümkünse yüksek rezolüsyonlu cihazlar ile endoskopik olarak takip edilmelidir. Displazi saptanmışsa birinci seçenek endoskopik radyofrekans ablasyondur. Kriyoterapi (%85-90 başarı), fotodinamik tedavi ve endoskopik rezeksiyon diğer tedavi seçenekleridir. BÖ tüm hastalar ömür boyu PPI kullanmaya devam etmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Richter JE, Vaezi MF. Gastroesophageal Reflux Disease. In: Feldman M, Freidman LS, Brandt LJ, editors. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease eleventh edition. Philadelphia: Elsevier; 2021:670-690.
2. Woolard SC. Gastroesophageal Reflux Disease In: Srinivasan JS, Friedman LS, editors. Sitaraman and Friedman's Essentials of Gastroenterology second edition. Hoboken. USA: Wiley Blackwell; 2018:3-19.
3. Roman S, Pandolfino JE, Kahrilas PJ. Gastroesophageal Reflux Disease. In: Podolsky DK, Camilleri M, Fitz JG, et al., editors. Yamada's Textbook of Gastroenterology. Hoboken, USA: Wiley Blackwell; 2016:906-928.



# GASTROİNTESTİNAL MOTİLİTE BOZUKLUKLARI

Prof. Dr. Canan Alkim

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

## GİRİŞ VE TANIM

Gastrointestinal sistem (GİS) motilitesi ekstrinsik, intrinsik nöral sistemle kaslar arasındaki ilişki ile sağlanır. **Ekstrinsik sinir sistemi** kraniyal ve sakral parasempatikler (sfinkter dışı kasları uyarır), torakolumbar sempatikler (sfinkterlere uyarıcı, sfinkter dışı kasları baskılayıcı) ile sağlanır. Prevertebral ganglionlar ise santral sinir sistemi, bağırsaklar ve iç organlar arasındaki ilişkiyi sağlar. **Intrinsik sinir sistemi** bağırsak duvarında bulunan 2 ana pleksusla yönetilir. Bunlardan birincisi *myenterik pleksus* keşfeden kişinin adıyla *Auerbach pleksusu* muskularis proprianın longitudinal ve sirküler katları arasında yer alır ve kas hareketlerini düzenler. İkincisi ise *submukozal pleksus* diğer adıyla *Meissner pleksusu* bağırsak duvarında submukozada yer alır. Absorpsiyon, sekresyon ve mukozal kan akımının düzenlenmesini sağlar. Bu pleksuslar nöronlar ve ganglionlar ve bunların oluşturduğu bir ağ sistemi oluştururlar. Bu ağın GİS'e özelleşmiş, intersiyel çajal hücreleri çok önemlidir. Intersiyel çajal hücreleri spontan aktifleşebilen, non-nöral pacemaker hücrelidir ve sinir-kas sisteminin ilişkisini sağlar.

**Özofagus Motilitesi:** Özofagus normalde spontan kontraksiyona sahip değil. Yutma ve fokal distansiyon peristalsisi başlatır. Primer peristalsis yutma ile başlatılır ve tüm özofagusu boydan boya geçer, mekanik olarak temizler. Sekonder peristalsis hava, sıvı ya da balonun fokal distansiyonu ile distansiyon olan yerden başlar distal özofagusa kadar gider. Peristaltizmin temel özelliği yutmaya bağlı gelişen inhibisyonudur. Bu inhibisyon myenterik pleksusdaki inhibitör ganglionik nöron aracılığıyla yapılır. İnhibitör mekanizmalar bozulunca peristaltizm kaybolur.

**GİS Motilitesi:** Mide ve ince bağırsaklarda açlıkta ve postprandiyal süreçte karakteristik bir motor aktivite paterni vardır. Buna "interdigestif migrating motor kompleks" denir. Bu hareket sıklıktır, 60-90 dk'de tamamlanır. Üç dönemi vardır. Faz 1 sessiz dönemdir, faz 2 intermitan aktivite, hareket yavaştan başlar. Faz 3'te son derece aktif hareket vardır. Distal ileumda kimusu kolona atmak için dev motor kompleksler oluşur.

**Kolon Motilitesi:** Kolonda kısa süreli fazik kontraksiyonlar vardır, bazal bir tonus üzerinde bu hareketle retansiyon, suyun emilmesi sağlanır. İlerletici büyük dalgalarla içerik hareket eder, bu hareket günde 5-8 kez olur. Beslenme hareketi uyarır (gastrokolik refleks). Diyetteki lif ve yüksek kalori (özellikle yağlar) hareketi artırır. Çıkış obstrüksiyonları ise hareketi azaltır.

**Defekasyon:** Özel ve karmaşık bir işlemdir. Normal defekasyon kolon, rektum, anal kanal sfinkterleri ve pelvik tabanın koordinasyonu ile gerçekleşir. Rektuma gaita ulaşınca rektumda distansiyon olur, rektum uyarılır ve internal sfinkter gevşer, sosyal ortam uygunsa eksternal sfinkter de gevşer ve defekasyon yapılır, eğer uygun değilse eksternal sfinkter kasılır ve kontinans sağlanır. Gaita tutulur ve defekasyon ertelenir.

GİS motilite bozukluklarını orofaringeal bölgeden başlayarak inceleyim.

### Orofaringeal Disfaji

Servikal disfaji ya da transfer disfaji de denir. Orofaringeal disfajide oral bolus hazırlanması bozulmuştur ve yutma başlatılamaz. Yutma sırasında ağızdan, burundan regürjitasyon ve aspirasyona bağlı öksürük vardır. Aspirasyon pnömonisi sıktır. Besinler larenksde kalabilir. Orofaringeal disfajinin esas nedeni nöromusküler hastalıklardır. Bu konuda pek çok hastalık vardır: Serebrovasküler olaylar, polimyelit, amiyotrofik lateral skleroz, parkinson, myastenia gravis, myotonik distrofi. Bu bölgeyi içeren tümörler de benzer tabloya neden olabilir. Tanısı videoflorskopi (faringo-özofagografi) ile konur. Altta yatan hastalığın tedavisi tedavinin temelini oluşturur. Destek tedavisi ve rehabilitasyon önemlidir. Düzelmeleyen olgularda nazogastrik ile ya da perkütan endoskopik gastrostomi ile beslenebilir.

### Krikofaringeal akalazya

Krikofaringeal akalazya çok seyrek görülen bir motilite bozukluğudur. Üst özofagus sfinkteri açılmaz. Nöromusküler hastalıklara bağlı ortaya çıkar. Zenker divertikülüyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Tanısı özofagus manometri ve videoflorskopi ile konulabilir. Tedavide cricofaringeal myotomi ve botulinum toksini yer almaktadır.

## ÖZOFAGUS MOTİLİTE BOZUKLUKLARI

### Akalazya

Akalazya özofagusun en sık görülen ve en iyi tanımlanan motilite bozukluğudur. Alt özofagus sfinkterinin gevşeyememesi ve gövdede aperistaltizm ile karakterizedir. Akalazya 1/100.000 sıklığında görülmekte, 25-50 yaş aralığında sıktır ancak her yaşta görülebilir. Cinsiyetler arasında fark yoktur.



Akalazya olgularının çoğunda neden bilinmemektedir. Viral etkenlere (kızamık ve su çiçeği) bağlı inflamasyon suçlanmaktadır. Bu virüslere karşı antikolar saptanmaktadır. Otoimmünitenin katkısı var, myenterik pleksusta T lenfosit infiltrasyonu gözlenmektedir, nöronlara karşı gelişen antikolar pozitifdir. Familial akalazya olguları var, akalazya olgularının %2-5'ini oluştururlar. Bazı nörodejeneratif hastalıklarda görülebilir: Parkinson gibi. Enterik nervöz sistemde nitrik oksit ve VIP salgılayan postganglionik inhibitör nöronların dejenerasyonu sonucu oluşur, bu nöronların ve interstisyel cahal hücrelerinin kaybı vardır. Bu denervasyona sekonder olduğu düşünülen musküler hipertrofi vardır. Bu nedenle kesitsel görüntülemelerde distal özofagus duvarı diffüz kalındır. Sekonder akalazya *Tripnozoma cruzi* (Chagas hastalığı) ve kansere bağlı olarak gelişir.

Klinik olarak disfaji en önemli belirtisidir, genellikle kronik, katı ve sıvılara karşıdır. Progresif ilerlemez. Hasta su ile, yürüyerek ya da omuz hareketi ile lokmayı ilerletir. Regürjitasyon özofagusta biriken besin artıklarının ağıza geri gelmesine bağlı gelişir. Ağıza gelenler non-asidik non-biliyer sindirilmemiş besinlerden oluşur, ayrıca beyaz köpüklüdür. Göğüs ağrısının yemekle ilişkisi yok, anti-asit tedaviye yanıt verir. Gastroözofageal reflü ile karıştırılabilir. Kilo kaybı hafiftir, hastalığın başlangıcında görülür, daha sonra hastanın ağırlığı sabitlenir, hasta beslenmeyi öğrenir.

Akalazyanın ayırıcı tanısında gastroözofageal bileşke kanserleri (psödoakalazya), gastroözofageal reflü, özofagusun diğer motilite bozuklukları, özofagus darlıkları, özofagus divertikülleri, skleroderma özofagusu ve eozinofilik özofajit yer almaktadır.

Faringo-özofagografi akalazyalı hastaların tanısında önemlidir. Özofagus genişler, baryum seviye yapar. Özofagus alt sfinkteri gevşeyemez, kuş gagası biçiminde daralmıştır. Özofagus hastalık ilerleyince sigmoid özofagus gelişir. Gastroskopi ile genişlemiş, içerisinde sekresyon veya besin artıkları vardır, peristaltizm azalmıştır. Ayırıcı tanıdaki özofagus kanseri ya da kardiyözofageal kanser gibi ciddi hastalıkların olmadığı gastroskopi ile kanıtlanır. Özofagus manometrisi akalazya tanısı için "gold standart"tır. Konvansiyonel manometri ve "high-resolution" manometriyle yapılabilir. Konvansiyonel manometrede akalazya ana tanı kriterleri aperistalsis ve inkomplet LES relaksasyonudur. High resolution manometri (HRM) özofagusda basınç ölçen probları artırarak bu veriyi bilgisayar aracılığıyla basınç haritalarına dönüştürmüştür. Burada yeni tanımlamalar yapıldı: 'Integrated relaxation pressure (IRP) relaksasyonu gösterir. 15 mmHg'nin üzerindeyse relaksasyon yetersizdir. 'Contractile front velocity (CFV)' yutmanın özofagus gövdede ilerleme hızını ve peristaltizmi yansıtır. 8 cm/sn normaldir. "Distal contractile integral (DCI)" özofagus gövdedeki kontraksiyonun gücünü hesaplar. 5000 mmHg-s-cm normal. Bunun üzeri özellikle 8000 üzeri hiperkontraktil yani spastik özofagus gövdesini gösterir. "High-

resolution" manometride akalazya 3 tipe ayrılır ve tedavisi de buna göre düzenlenir. HRM'de IRP yüksek yani inkomplet relaksasyon ve peristaltizm kaybı yada spastik kontraksiyon varsa akalazya tanısı konur. Peristaltizm normal relaksasyon bozuka 'esofagogastric junction outflow obstruction (EGJO)' denir. EGJO özofagus darlıkları, dıştan bası vb nedenlere bağlı olabilir. Tip 1 akalazya klasik akalazyadır, özofagus dilatedir. Tip 2 akalazyada özofagus tam dilate olmaz, panözofageal basınçlanma vardır. Tip 3 akalazya ise spastik akalazyadır, eski vigoruos akalazyadır. Tip 2 ve 3 tedaviye daha kolay yanıt verir. Tedavide pnömatik balon dilatasyonu, botulinium toksini injeksiyonu, cerrahi olarak Heller myotomi ve endoskopik olarak peroral endoskopik myotomi (POEM) uygulanabilir. Bu tedavilerin yapılamadığı hastalarda tıbbi tedaviler (nitratlar, kalsiyum kanal blokerleri, sildanefil) denenebilir.

Tedavi edilmezse özofagus içinde bezoar oluşumu, ciddi beslenme bozukluğu ve aspirasyona bağlı solunum komplikasyonları görülebilir. Tedavi edilenlerde ise gastroözofageal reflü, darlık ve Barret özofagusu sıktır. Ayrıca yıllar içerisinde skuamöz kanser riski akalazyada 30 kat kadar artmıştır.

### Diffüz Özofageal Spazm

En önemli yakınma göğüs ağrısıdır, ağrı aralıktır. Faringo-özofageal grafide "tribüşon özofagus" görülür. Özofagus manometresinde aperistaltik güçlü kontraksiyonlar var, ancak LES relaksasyonu normaldir. 'Distal latency (DL) üst özofagus sfinkterinin relaksasyonundan özofagus gövdesinde 'contractile deceleration point (CDP) e geçen süredir. 4,5 sn'in üzerinde olmalıdır. HRM'de % 20'den fazla prematur kontraksiyon (distal latency 4,5 sn altında) ve DCI 450 mm Hg-s-cm olması ile tanımlanır. Manometrik bulgular ve semptomlar örtüşmelidir. Ayırıcı tanıda kardiyak göğüs ağrısı, akalazya ve gastroözofageal reflü yer almaktadır. Tedavide tıbbi tedaviler nitratlar, kalsiyum kanal blokerleri, sildanefil kullanılır. Disfaji varsa akalazyadaki tedaviler uygulanabilir.

### Hipotansif Özofagus

Hipotansif LES'de (*low esophageal sphincter*) LES basıncı 10 mmHg'nin altındadır. İnefektif özofageal motilitede çok düşük inefektif yutma ve ya bozuk yutmalar (DCI 450 mm Hg-s-cm'nin altında) görülür. Özofagus gövdesinde düşük basınçlı dalgalar vardır. Gastroözofageal reflü ile birlikte sık görülür. Skleroderma özofagusu tuttuğunda özel bir tablo oluşturur. Özofagus gövdede aperistaltik ve çok düşük amplitüdü dalgalar ve çok düşük LES basıncı vardır. Buna bağlı ileri gastroözofageal reflü ve bunun komplikasyonları görülür.

### Hipertansif Özofagus

Hipertansif LES alt özofagus basıncının yüksek olmasıdır, disfaji ile kliniği ile ortaya çıkar.

Nutcracker özofagus: Eski tanımlamadır. %20 ve üzerinde hiperkontraktıl yutma (DCI 8000 mm Hg-s-cm üzerinde) görülür. Bu tablonun belirgin olduğu bir grubunda yüksek amplitüdü ama peristaltik tekrarlayan dalgalar vardır, bu varyanta "jackhammer özofagus" denir. Mutlaka manometri bulgusu ve semptom birbiriyle uyumlu olmalıdır. Yüksek amplitüdü peristaltik dalgalar görülür özofagus manometrede. Her zaman klinik ile birlikte olmayabilir. Non-kardiyak göğüs ağrısı kliniği ile ortaya çıkabilir.

## MİDE MOTİLİTE BOZUKLUKLARI

Mide motilite artışına en güzel örnek Dumping sendromudur. Mide operasyonlarından sonra ince bağırsaklara besinlerin hızlı geçmesinden kaynaklanır. Özellikle şeker içeriği yüksek sıvı besinler tüketildiğinde bu şekerler jejunumda aşırı insülin salgılanmasına neden olur. Bu kan şekerinin düşmesine ve bulantı-kusma, terleme, taşikardi, fenalaşma hissi, ishal ve karın ağrısına neden olur.

### Gastroparezi

Mide motilitesinin azalmasına, kaybolmasına hatta paralizisine bağlıdır. Nedenlerine göre sınıflanırsa 5'e ayrılabilir:

- 1- Diyabetik gastroparezi: Uzun süreli tip I'de
- 2- Postoperatif gastroparezi: Vagotomi sonrası
- 3- İskemik gastroparezi: Kronik mezenter iskemisi sonrası
- 4- Obstrüktif gastroparezi: Mekanik, tumor-darlık-ülser
- 5- İdiyopatik gastroparezi: 1/3, postviral

Hastalarda klinik olarak erken doyma, hazımsızlık görülür. Hafiften başlayıp ciddi olabilen bulantı-kusma vardır. Gastroparezi tanısı için mide boşalım testi, elektrogastrografi, baryumlu mide grafisi ve gastroskopi kullanılır.

Gastroparezi nedeni saptanabilirse bunun tedavisi yapılmalıdır. Diyet, prokinetikler, anti-emetikler denenebilir. Gastrik elektrik stimülasyonu, paceler halen deneysel tedavilerdir. Yanıtsız hastalarda cerrahi tedavi olarak, total gastrektomi yapılabilir.

Fonksiyonel dispepside de motilite bozuklukları vardır.

## İNCE BAĞIRSAK MOTİLİTE BOZUKLUKLARI

İnce bağırsaklarda nöral ve musküler komponentlerde bozukluk yapan hastalıklar motiliteyi bozarlar. Bunların içinde en sık görülenler:

- Diyabet
- Skleroderma ve diğer bağ dokusu hastalıkları
- İrritabl bağırsak sendromu
- İntestinal obstrüksiyon
- Pseudo-obstrüksiyon sendromudur.

Hastalarda bulantı-kusma, şişkinlik, ishal-kabızlık sık şikayetlerdir. Ayırıcı tanıda bağırsağı tıkayan hastalıklar dışlanmalıdır.

Tanı için ilk tetkik ayakta direkt batın grafisidir. Hava-sıvı seviyeleri, dilate lüplar görülebilir. Endoskopik yöntemler ile tıkayan lezyonlar görüntülenir. İnce bağırsakların motilitesi antroduodenal manometri ve motilite kapsülü ile ortaya konulabilir ama bu testler ancak ileri motilite merkezlerinde kullanılmaktadır.

Komplikasyonları olarak bakteriyel overgrowth, dehidratasyon, malnutrasyon görülür.

## KOLON MOTİLİTE BOZUKLUKLARI

İrritabl bağırsak sendromunda ve fonksiyonel konstipasyonda kolon motilitesinde değişimler vardır. Özellikle konstipasyon olan hastalarda motilite azalmış olabilir. Hirschsprung hastalığında kolonda kongenital aganglionosis olan bir segment vardır, çocukluktan başlayan konstipasyon görülür. Aganglionik segment dardır, proksimalindeki kolon ise ileri derecede genişler.

Kolon motilite bozuklarında kolon transit zamanı, kolon manometresi, baryumlu grafiler, anorektal manometre tanı için kullanılabilir.

Defekasyon bozuklukları kabızlık veya anal inkontinans ile ortaya çıkabilir. Tanısında anorektal manometre, defekografi, balon atma testi gibi testler kullanılabilir.

## KAYNAKLAR

1. Camilleri M. Disorders of gastrointestinal motility. Goldman Cecil Medicine. Twenty sixth edition. Editors: Goldman L, Schafer AI. Elsevier, 2020, Philadelphia, PA US, p: 846-851.
2. Pandolfino JE, Kahrilas PJ. Esophageal neuromuscular function and motility. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology/Diagnosis/Management. Eleventh edition. Editors: Feldman M, Friedman LS and Brandt LJ. Elsevier, 2021, Philadelphia, PA US. p:638-660.

# İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞI

Prof. Dr. Canan Alkim

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

## GİRİŞ VE TANIM

İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) kronik (3-4 haftadır), tekrarlayan, alevlenme-remisyonlarla seyreden, nedenini tam olarak bilmediğimiz bir grup hastalıktır. Genetik olarak yatkın bireylerde çevresel faktörlerle tetiklenen, immün sistemin regülasyonunun bozulması ile ortaya çıkan kronik inflamatuvar hastalıklardır. Nedeni bilinmeyen kronik bağırsak hastalıkları bu gruba sokulabilirse de İBH denince ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH) akla gelmelidir. Mikroskopik kolitler bu grupta sayılabilirler, seyrek görülür ve bağırsak mukozasının normal olması ile karakterizedir. Mikroskopik kolitler içinde lenfositik kolit ve kollajenöz kolit yer alır.

ÜK ve CH birbirlerine iki kardeş gibi çok benzerdirler ve bir o kadar da farklıdır. ÜK kolonun hastalığıdır, rektumdan başlayıp proksimale doğru uzanır. CH gastrointestinal traktın her bölümünü atlamalı olarak tutabilir. %5-10 olguda iki hastalık tam olarak ayırt edilemez, özellikle de sadece kolon tutulmuşsa. Bu olgulara sınıflanamayan kolit denir.

**İBH Patofizyolojisi:** Bağırsaklar vücudun önemli savunma alanlarından birisidir. Ağız yoluyla alınan her türlü madde ve bakteriler vb. bağırsakta karşılaşılır. Bakteri ve bakteriyel ürünler bağırsak duvarını geçtiği zaman immün bir yanıt oluşturulur. Bu ajanlar yok edildikten sonra bu immün yanıt baskılanır. Bu fizyolojik bir inflamasyondur. İmmün tolerans da bu biçimde oluşturulur. İBH hastalarında ise benzer bakteri ve ürünlerine karşı oluşan immün yanıt normalden çok fazladır ve baskılanamaz, kronik olarak immün sistem çalışmaya devam eder.

Bağırsak lümenindeki bakteri, virüs ve ürünleri bağırsak mukozasındaki reseptörlerle algılanır, immün sisteme antijen sunan hücreler olan dendritik hücre ve makrofajları uyarırlar. Uyarılan bu hücreler pro-inflamatuvar sitokinler (tümör nekroz faktör-TNF, interlökin-İL-12, İL-23 vb.) salgılar. Diğer taraftan T ve B lenfositleri aktive ederler, bunlar da pro-inflamatuvar sitokinler salgılar. İBH işte bu pro-inflamatuvar yanıtla yetersiz kalan anti-inflamatuvar dengenin bozukluğundan kaynaklanır. Ayrıca kan dolaşımındaki aktif lenfositler ve nötrofiller bu inflame bağırsağa göç ederler, inflamasyon daha da artar.

## ÜLSERATİF KOLİT

ÜK sadece kolonu ve mukoza tabakasını tutar. Rektumdan başlayıp proksimal kolona doğru kesintisiz ve çepeçevre olarak ilerleyen, distalde daha aktif olan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Tutulum olarak sadece rektumda olabilir, tüm kolonu tutabilir. Tutulum yerine göre ÜK 5 gruba ayrılabilir:

- Proktit/rektit
- Distal kolit
- Sol tip kolit
- Ekstansif tip kolit
- Pankolit ± backwash ileit

Distal kolit, sol kolit ve pankolit olarak 3 gruba ayıran yazarlar da vardır. Tutulum yeri ÜK tedavisinde önemlidir. Proktit/rektit sadece rektumu tutar. Distal kolitte rektum ve sigmoid kolon hastadır. Eğer hastalık inen kolona ilerlediyse ancak splenik/sol fleksurayı geçmediyse, sol tip kolit denir. Eğer hastalık splenik köşeyi geçerek transvers kolonun ilerisine geçmişse ekstansif kolit olarak adlandırılır. Çekuma kadar ilerleyen kolit varsa pankolit olmuştur, artık. Pankolitlerin bir kısmında ileoçekal valv açıktır, terminal ileumda hafif bir inflamasyon bulunur buna ise backwash ileit denir. Bu terminal ileum tutulumu CH kadar ağır değildir.

**Epidemiyoloji:** İnsidansı Kuzey Amerika ve İskandinav ülkelerinde yüksektir (6-15/100.000). Prevalansı ise 6-246/100.000'dir. İki cinsiyet arasında yaklaşık eşittir. 20-30 ve 60-70 yaşlarında iki pike sahiptir. Yahudi toplumunda sıktır, özellikle Askenazi yahudilerinde çok sıktır. Ülkemizde de giderek artmaktadır.

Aile içinde İBH'nin yatkınlığının arttığını biliyoruz. İBH'nin genetiği konusunda birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların sonucunda, tek bir genin sorumlu olmadığı, multigenik kalıtımın söz konusu olduğu görülmüştür. 1,2,3,5,6,7,10,12 ve 17. kromozomlar üzerindeki genler yatkınlığı sağlar. Bunlara isim bile verildi. IBD2 lokusu 12. kromozom üzerinde, ÜK ailelerinde sık görülmektedir. Ancak henüz hiçbir gen ÜK tanısında ve CH'den ayırt etmede günlük pratiğimize katkısı olmamıştır.

Fekal mikrobiyota etiyolojide önemli faktörlerden birisidir. İBH'da normalde bulunan bakterilere karşı oluşan immün yanıt bozuktur ya da normalde olmayan bakteriler floraya yerleşmiştir. İnflamasyonu başlatan faktör olabilir. Geniş spektrumlu antibiyotikler de mikrobiyotayı bozarak İBH'yi tetikleyebilir. ÜK

ilginç bir hastalıktır, sigarayı bırakanlarda ortaya çıkar. Gelişmiş ülkelerde İBH daha sık görülmektedir. Batı tipi beslenme biçimi, rafine şekerler suçlanmaktadır. Oral kontraseptif, non-steroid anti-inflamatuvar ilaç kullanımı hastalığı tetikleyebilir, varolan hastalığı aktive edebilir. Apendektomi operasyonunun ÜK'den koruduğu düşünülmektedir.

**Klinik Belirtiler:** ÜK'de kanlı mukuslu ishal en önemli belirtidir. Distal kolitlerde kabızlık ve tenezm görülebilir. Kanama belirgin hale gelirse hematokezya gibi ortaya çıkabilir. Karın ağrısı rektit ve distal kolitte daha az görülür, defekasyon sonrası kaybolur. Genellikle sol paraumbilikal ve inguinal bölgede hissedilir. İnflamasyon arttıkça ve daha proksimale ilerledikçe karın ağrısı artar ve tüm karına yayılabilir. Karında şişme ağrıya eşlik edebilir. Proksimale doğru ilerleyen inflamasyonla orantılı olarak sistemik bulgular ortaya çıkar: ateş, iştahsızlık, kilo kaybı, halsizlik gibi.

Fizik muayene kolitin şiddetine göre değişir. Hafif kolitte hastanın genel durumu iyi, ağrı hafiftir. Genellikle ağrı sol inguinal ve paraumbilikaldir. Rektal tuşede rektum kanlı frajildir. Ciddi kolitte ateş taşikardi, halsizlik, kilo kaybı gibi genel semptomlar ve ciddi ağrı vardır. Fulminan kolitte ve toksik megakolonda karın ağrısı tüm karına yayılır, defekasyonla azalmaz ve ciddi hassasiyet, defans ve rebound eşlik eder.

ÜK seyrinde görülen komplikasyonlar:

- Toksik megakolon
- Akut ciddi kolit (fulminant kolit)
- Darlık, kolorektal kanser

ÜK kolonun mukoza tabakasının hastalığıdır. Özellikle ekstansif ve pankoliti olan hastalardaki hastalık çok ciddi olduğunda tüm kolon duvar katlarını tutar. Eğer bağırsak atoniye girerse bağırsağın motilitesi kaybolur, gaz distansiyonu olur, bu tabloya toksik megakolon denilmektedir. Gaz distansiyonu olmayanlar ise akut ciddi kolit (eskiden fulminant kolit denirdi) adını alır. Bu iki tablo da acilen tedavi edilmesi gereken durumlardır. ÜK'de en sık pankolitte olmak üzere 8-10 yıldan sonra kolorektal kanser gelişme riski vardır. ÜK'lerin darlıklarında malignite sıklıdır. ÜK seyrine göre hafif-orta aktiviteli, orta-ağır aktiviteli olarak gruplanabilir. Toksik megakolon ve akut ciddi kolit de en ağır formudur.

**Ekstraintestinal Bulgular:** İBH seyrinde bağırsak dışı organlarda bulgular saptanır.

- Deri: Eritema nodozum, pyoderma gangrenozum, oral aft
- Eklem: Periferik artropati (artrit, artralji)
- Aksiyel artropatiler (ankilozan spondilit, sakroileit)
- Göz: Episklerit, üveit
- Hepatobiliyer: Primer sklerozan kolanjit, otoimmün hepatit, steatoz
- Hematolojik: Anemiler, trombofili

### Tanı Yöntemleri

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları tanısı endoskopik, radyolojik, patolojik olarak konur.

**Laboratuvar bulguları:** İBH'ye spesifik laboratuvar testi, ya da marker yoktur. Hastalarda anemi saptanır, demir eksikliği, kronik hastalık veya B12 eksikliğine bağlı olabilir. Akut faz reaktanları (C-reaktif protein, fekal kalprotektin, lökositöz, trombositöz vb.) yüksektir. Hipoalbuminemi uzayan aktif dönemlerde eşlik eder.

**Radyolojik Yöntemler:** Ayakta direkt batın grafisi İBH hastalarının takibinde kullanılacak ilk yöntemdir, komplikasyonlar hakkında bilgi verir. Kliniğin deneyimine göre ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme kullanılabilir. Kesitsel görüntülemelerde ÜK'de rektumdan başlayarak proksimale kadar kesintisiz uzanan kolon duvar kalınlığı vardır. İnce bağırsaklar normaldir. Atlama alanı yoktur. Haustralar kaybolur, uzun dönemde kurşun boru görünümü oluşur. Psödotipler görülebilir. Uzun dönemde kolon darlıkları gelişebilir, bu darlıkların malign olma olasılığı sıklıdır.

**Kolonoskopi:** İBH tanısında "gold standart" yöntemdir. Endoskopik tetkik olması nedeniyle invazivdir, fulminan ve toksik megakolonda perforasyon riski vardır. Tanı da sorun varsa hazırlıksız rektoskopi ile başlanarak hasta rahatlayınca total kolonoskopi yapılabilir. Bize tipik ÜK görünümü ile ve biyopsi alınması ile tanı koyma fırsatı verir. ÜK'nin tutulum yerini ve komplikasyonlarını (darlık, malignite, psödotipler) gösterir. Tipik olarak submukozal damarağı kaybolur, mukoza ödemli ve frajildir, üzerinde toplu iğne başı ülserler görülür.

**Patoloji:** ÜK mukozayı tutar, ciddi aktivasyonda muskularis mukozaya ilerleyebilir. Lamina propriada miks bir inflamasyon vardır, nötrofil, lenfosit, plazmosit eozinofil ve makrofaj infiltrasyonu vardır. Nötrofillerin kripleri infiltre etmesiyle önce kriptit, ilerleyince kript apsesi gelişir. Musin depleasyonu ve kript distorsiyonu kronisite bulgusu olarak ortaya çıkar.

**Ayrırcı Tanı:** CH, enfeksiyöz kolitler (amibiasis, Cl difficile vb.), radyasyon koliti, divertikülit ve iskemik kolit ayrırcı tanıda yer alır.

**Tedavi:** Destek tedavi çok önemlidir. Aminosalisilatlar (mesalazin) lokal anti-inflamatuvar tedavidir, oral, lavman, fitil formlarında kullanılabilir. Antibiyotikler (siprofloksasin, metronidazol) enfeksiyon ekarte edilemiyorsa kullanılabilir. Kortikosteroidler ana tedavilerimizden birisidir. Oral, intravenöz (40-60 mg-gün prednizon), lavman formlarında kullanılabilir. Budenosid lavman lokal tedavi seçeneklerinden birisidir. İmmünomodulatorler (azatiyopürin-merkaptopürin) diğer tedavi basamağımızdır.

Biyolojik tedaviler içinde en önemli grubu ana pro-inflamatuvar sitokin olan TNF'ye karşı üretilen antikolar oluşturur. Anti-TNF ilaçlar içinde infliksimab, adalimumab ÜK'de kullanılır. Ayrıca anti-integrin olan vedolizumab ve anti-İL12/İL23 antikoru olan ustekinumab tedavi seçeneklerimizi oluşturmaktadır. Akut ciddi kolitte kurtarma yani acil tedavi olarak infliksimab ya da siklosporin kullanılır.



ÜK'de standart cerrahi tedavi restoratif proktokolektomi-ileoanal poş operasyonudur. Cerrahi tedavi ÜK'de kürabl bir tedavi olabilir, total kolektomi yapıldığı için. Ancak operasyon çok büyük, postoperatif ciddi problemlere sahiptir. Acil olgularda subtotal kolektomi-ileostomi uygulanabilir. Cerrahi tedavi endikasyonları toksik megakolon, akut ciddi kolitler, kolon perforasyonu, tıbbi tedaviye direnç ve kolorektal kanser veya "high grade displazi" saptanmasıdır.

## CROHN HASTALIĞI

CH ağızdan anüse kadar gastrointestinal traktın her yerini tutabilen, tüm bağırsak duvarını asimetrik ve atlamalı olarak tutan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. CH hastalığı transmuraldır, yani tüm bağırsak duvarını tutar, mukozal yüzeyde aftöz ülserden derin lineer ülserlere kadar farklı ülserler görülür. Fissür ülser mukozadan serozal yüzeye kadar uzanır, bu ülserlerden bağırsak içeriği karın içine kaçabilir, bu ise apselere ve komşu organlara fistülizasyona neden olur. Hastalık en sık terminal ileum ve sağ kolonu içeren ileokolik bölgeyi tutar. Sadece ileumda hastalık varsa ileal tutulum denir. Sadece kolon hastaysa kolonik tutulum denir ve zaman zaman ÜK ile karışabilir. Bu tutulumlara ek olarak üst gastrointestinal sistem tutulumu ve perianal hastalık eklenebilir. Hastalığın erken döneminde "inflamatuvar" hastalık varken hastalık yaşı arttıkça "darlıkla seyreden" ve "fistülizan" paternlere döner. Fistüller enteroenterik, enterokutan, perianal olabilir, seyrek olarak da enterovezikal ve enterovajinal fistül görülür. Hastalığın aktivitesine göre hafif-orta, orta-ağır ve ağır aktiviteli olarak 3 grupta değerlendirilir.

**Epidemiyoloji:** ÜK ile benzerdir. İnsidansı 2,6-20/100.000, prevalansı 3-201/100.000 olup ÜK'den azdır. CH'de iki pike sahip ama yaş aralığı biraz daha genç yaşa kayar (15-30 ve 50-60 yaşlar).

CH'de genetik çalışma çok fazla yapılmıştır. Sonuçlar ÜK ile benzer. CH'de NOD2/CARD15 polimorfizmi önemli gibi görünüyor.

ÜK'den farklı olarak sigara CH hastalığının iyileşmesine engel olur. CH sosyoekonomik düzeyi ve hijyeni yüksek bireylerde daha sıktır. Anne sütünün ise koruyucu olduğu düşünülmektedir.

**Klinik belirtiler:** CH'nin en önemli belirtisi karın ağrısıdır. İshal 5-6/gün sayısını geçmeyen sulu bir ishaldir. Bazen ishal hiç olmayabilir, tersine kabızlık olabilir. Karın ağrısı tutulum yerine göre değişir, en çok ileokolonik tutulum görüldüğü için genellikle sağ alt kadranda, inguinalde ağrı hissedilir. Karın ağrısı yemek yemeye artar, defekasyonla kısmen de olsa azalır. Aktif hastalıkta enteroenterik fistüller nedeniyle bağırsaklar gato halini alır, hastanın sağ kasiğinde ele kitle gelir. Tedaviden sonra kaybolur. Karın ağrısına şişkinlik de eşlik edebilir. Hastalarda sıklıkla halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı ve ateş gibi sistemik şikayetler eşlik eder. Ateş komplikasyon yoksa 38 dereceyi geçmez.

Fizik muayene hastalığın tutulum yerine ve hastalık paternine göre değişir. Hafif hastalıkta hastanın genel durumu iyi, ağrı hafiftir. Genellikle ağrı sağ inguinalde bazen ele kitle gelir. Rektal tuşede apse ağırlı kitle olarak gelebilir. Ateş taşikardi, halsizlik, kilo kaybı gibi genel semptomlar görülebilir. Hasta ileusa girdiğinde defans ve rebound eşlik eder.

CH'de zamanla inflamasyona ve fibrozise bağlı darlıklar oluşabilir, darlığı olan hastalar ileus ve subileus tablosuyla acil servise gelebilirler. Apse ve fistül kliniği ile farklı kliniklerle ortaya çıkabilirler. Hastalarda sıklıkla malnutrisyon gelişebilir. CH kolon kanseri, ince bağırsak kanseri ve lenfoma açısından risk oluşturur.

Ekstraintestinal bulgu olarak ÜK'den farklı olarak böbrek taşı, safra kesesi taşı ve metastatik Crohn görülür.

### Tanı Yöntemleri

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları tanısı klinik endoskopik, radyolojik, patolojik olarak konur.

**Laboratuvar bulguları:** ÜK ile benzerdir. Malabsorbsiyon bulguları daha erken ortaya çıkar.

**Radyolojik yöntemler:** Ayakta direkt batın grafisi İBH hastalarının takibinde kullanılacak ilk yöntemdir, ileusdaki hava-sıvı seviyeleri görülür. Kliniğin deneyimine göre ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme kullanılabilir. Kesitsel görüntülemede tutulumla ilgili olarak duvar kalınlık artışı vardır, en sık ileokolonik bölgede görülür. Mezenterde inflamasyon, kirlilik, LAP'ler görülür. Hasta alanlar arasında normal olan atlama alanları vardır. Karın içinde apse ve fistül traktları, darlıklar gözlenir. İnce bağırsakları görüntülemek için bilgisayarlı tomografi/manyetik rezonans enterografi, kapsül endoskopi ve enteroskop kullanılabilir.

Kolonoskopide CH'de atlamalı tutulum, hasta alanların arasında normal mukoza olması, frajilitenin olmaması ile ÜK'den farklıdır. Derin lineer ülserler, darlıklar ve fistül orifisi tipik bulgularıdır. Kaldırım taşı görünümü ileri dönemde görülür.

**Patoloji:** Fokal intestinal inflamasyon CH için tipiktir. CH granüloamatöz hastalıklar içinde değerlendirilir. Eğer görülürse tanıya yardımcıdır. Granülom endoskopik biyopsilerde %15, cerrahi rezeksiyonda %70 görülür. Lamina propria lenfoplazmositer infiltrasyon, submukoza ve muskularis propria lenfoid agregatlar sık görülür.

**Ayrırcı tanı:** ÜK, enfeksiyöz kolitler (*Yersinia*, *Salmonella*, *Shigella* vb.), tüberküloz, divertikülit, iskemik kolit, Behçet'in bağırsak tutulumu, kanserler ve irritabl bağırsak sendromu CH'nin ayrırcı tanısında yer alır.

**Tedavi:** ÜK ile ilaçları benzer. Burada aminosalisilatların yeri daha azdır. İmmünomodulatorleri daha hızlı başlıyoruz. Kortikosteroid tedavi çok önemli, apse olmadığını kanıtladıktan sonra verilmeli. Biyolojik tedavilere ek burada diğer bir anti-TNF olan sertolizumab pegol seçeneği vardır.



Cerrahi remisyon mümkün ama kür yoktur. Cerrahi sonrası nüks çok siktir. Bağırsağı koruyarak, kısıtlı ve kısa segment tutulumunda ve komplikasyonlarda cerrahi uygulanır. Bir kez cerrahi geçiren hastanın tekrar cerrahi geçirmesi siktir. Bu nedenle kısa bağırsak sendromu riski vardır. Darlıklarda striktüroplasti önerilmektedir.

**İBH'de Prognoz:** ÜK ve CH kronik alevlenme ve remisyonlarla seyredir. Komplikasyonları takip edilmelidir. Prognozu genellikle iyidir, normal insanlara yakın yaşam süresine sahiptirler.

## KAYNAKLAR

1. Kaplan GG, Siev CN. Epidemiology, pathogenesis and diagnosis of inflammatory bowel diseases. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology/Diagnosis/Management. Eleventh

edition. Editors: Feldman M, Friedman LS and Brandt LJ. Elsevier, 2021, Philadelphia, PA US. p. 1868-1897.

2. Anantakrishnan AN, Regueiro MD. Management of inflammatory bowel diseases. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology/Diagnosis/Management. Eleventh edition. Editors: Feldman M, Friedman LS and Brandt LJ. Elsevier, 2021, Philadelphia, PA US. p. 1898-1929.
3. Lichtenstein GR. Inflammatory bowel diseases. Goldman Cecil Medicine. Twenty sixth edition. Editors: Goldman L, Schafer AI. Elsevier, 2020, Philadelphia, PA US, p. 898-907.



# İRRİTABL BAĞIRSAK HASTALIĞI

Doç. Dr. Sabiye Akbulut

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

## GİRİŞ VE TANIM

İrritabl bağırsak sendromu (İBS), organik bir neden olmaksızın karın ağrısı, şişkinlik, dışkı sıklığı ve formunda değişikliklerle karakterize, fonksiyonel bir gastrointestinal sistem hastalığıdır. Biyokimyasal ya da yapısal bir anormallik olmadan kronik karın ağrıları söz konusudur. Hastanın yaşam kalitesini oldukça düşürür. Nedeni tam olarak belli değildir. Endüstriyel olarak gelişmiş ülkelerde yaklaşık %20 oranında rastlanır. Kadınlarda daha siktir. ABD’de yıllık maliyet yaklaşık 8 milyon dolar civarındadır.

## EPİDEMİYOLOJİ

Dünya genelinde yaygın bir hastalık olup prevalansı %11, özellikle gelişmiş ülkelerde yaklaşık %20 oranındadır. Bizim ülkemizde ise bu oran bölgeden bölgeye değişmekle birlikte %6,2-19,1 arasındadır. İnsidansı %1,5’tir. Tipik olarak semptomlar 30-50 yaş aralığında başlamaktadır. Kadınlarda ve 60 yaş altında daha sık olarak görülmektedir. Ülkemizde kadın/erkek oranı 2/1, 3/1 olarak belirtilmiştir. Yüksek sosyo-ekonomik sınıfta hastalık gelişme riski daha fazladır. İş gücü kaybı ve yaşam kalitesini düşürmektedir.

## ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Etiyolojisi multifaktöriyeldir. Genetik faktörler, visseral hipersensivite, beyin-bağırsak aksında disregülasyon, anormal








mukozal permeabilite, intestinal motilite değişiklikleri, immün sistem aktivasyonu, çevresel faktörler, diyet, psikolojik faktörler, geçirilmiş bağırsak enfeksiyonu ve bağırsak florası yer almaktadır.

## Klinik

Fonksiyonel bağırsak hastalıkları Roma IV sınıflamasına göre 6 alt gruba ayrılmaktadır. Bunlar:

1. İrritabl bağırsak hastalığı
2. Fonksiyonel şişkinlik
3. Fonksiyonel kabızlık
4. Fonksiyonel ishal
5. Sınıflandırılmayan bağırsak hastalıkları
6. Opioide bağlı kabızlık.

En sık görüleni irritabl bağırsak hastalığıdır. Abdominal rahatsızlık ve ağrı; özellikle karın ağrısı mutlaka vardır ve genelde alt kadrantlarda bulunmaktadır. Şişkinlik, gaitada mukus, diyare, konstipasyon ya da bağırsak alışkanlıklarında değişiklik karın ağrısına değişen oranlarda eşlik eder. Fonksiyonel bağırsak hastalıklarına sıklıkla depresyon, anksiyete ve strese eşlik etmektedir. Tanı, 2016 yılında Roma’da belirlenen Roma IV kriterlerine göre konmaktadır. Semptomların mutlaka Roma IV kriterlerine uygun olup olmadığı değerlendirilmelidir. İBS’de alt tipler ise dışkı kıvamına göre belirlenir. Dışkı kıvamını belirlemek içinde Bristol Dışkı Formu Skalası kullanılır (Şekil 1).

	Tip 1: Keçi pisliği tarzında, topak topak ve parça parça sert dışkı
	Tip 2: Daha büyük ve birleşik topaklanma
	Tip 3: Daha az kalın, daha yumuşak kıvamlı, yüzeyinde derin olmayan çatlakların olduğu dışkı
	Tip 4: Yılan veya sosis gibi pürüzsüz, kaygan yüzeyli ve yumuşak kıvamlı dışkı
	Tip 5: Kenar verecek kıvamda parça parça dışkı
	Tip 6: Yumuşak kıvamlı, su içeriği daha fazla, parça parça dışkı
	Tip 7: Sert ya da yumuşak, katı dışkı içeriği hiç olmayan sulu dışkı

Şekil 1. Bristol dışkı form skalası

Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. Scand J Gastroenterol 1997;32:920-4. Bristol Dışkı Form Skalası 1997 yılında Lewis SJ, Heaton KW tarafından tanımlanmıştır.

## Roma IV Kriterleri

1. Yakınmalar en az 6 ay önce başlamış olmalı,
2. Son 3 aydır semptomlar olmalı,
3. Haftada en az 1 gün rekürren karın ağrısı olması ve aşağıdakilerden en az 2 kriterin eşlik etmesi gerekir; bu kriterler:
  - a. Defekasyonla ilişkili (defekasyon sonrası rahatlama),
  - b. Dışkılama sıklığında değişme,
  - c. Dışkı şeklinde değişme olmasıdır.

İBS 4 alt gruba ayrılır:

1. İshal ile seyreden İBS (İBS-D): Dışkılamaların %25'i veya daha fazlasında dışkı gevşek, yumuşak, lapa gibi cıvık veya sulu; dışkılamaların %25'inden azında dışkı sert ve topak şeklinde olmalıdır. Bristol dışkı skalasında tip 6, 7'ye uyar.
2. Kabızlık ile seyreden İBS (İBS-K): Dışkılamaların %25'i veya daha fazlasında dışkı sert ve topak şeklinde; dışkılamaların %25'inden azında dışkı sulu veya gevşek olmalıdır. Bristol dışkı skalasında tip 1, 2'ye uyar.
3. Karışık (mikst) tip İBS (İBS-M): Dışkılamaların %25'i veya daha fazlasında dışkı sert ve topak şeklinde; dışkılamaların %25 veya daha fazlasında dışkı lapa gibi, sulu olmalıdır. Bristol dışkı skalasında tip 1-6'ya uyar.
4. Sınıflandırılmayan İBS (İBS-U): Semptomları herhangi birine uymayan gruptur.

Alarm semptomları: İBS tanısı koymadan önce mutlaka alarm semptomları sorgulanarak, malignite ekarte edilmelidir. Bunlar >50 yaş, erkek cinsiyet, gaitada gizli kanın (GGK) + olması, aneminin olması, semptomların kısa süre önce başlamış olması, tespit edilmiş kilo kaybı ve gece semptomlarının olması, ailede kanser öyküsü olması, yakın zamanda antibiyotik kullanım öyküsünün olmasıdır.

Laboratuvar Bulguları

- Hemogram.
- C-reaktif protein.
- Tiroid fonksiyon testleri.
- Çölyak testleri.
- Serum kalsiyum düzeyi.
- Gaitada kalprotektin [inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH)-İBS ayrımı için] mutlaka bakılmalıdır.

Şüpheli hastalarda ve alarm semptomları olanlarda; tanı kriterleri uymayanlarda mutlaka endoskopik inceleme yapılmalıdır.

## AYIRICI TANI

Kabızlık, karın ağrısı, ishal, şişkinlik semptomu olan her hastalıkla karışır.

İBS-D tipinde ayırıcı tanı; İBH, laktoz intoleransı, gluten enteropatisi, enfeksiyöz ishal, gıda allerjileri, mikroskopik

kolit, intestinal lenfoma, kronik pankreatit, amiloidozis, hipertiroidi, diyabetik gastroparezi, laksatif kullanma alışkanlığı, nöroendokrin tümör ile yapılmalıdır.

İBS-K tipinde ayırıcı tanı; divertikülit, biliyer sistem taş hastalığı, peptik ülser, pelvik taban disfonksiyonu, kurşun zehirlenmesi, mezenterik vasküler hastalık, herni, endometriozis, ürogenital sistem hastalıkları, batın içi malign hastalıklar, hipotiroidi ve porfiri ile yapılmalıdır.

İBS tanısında tek altın standart test ya da tetkik yoktur. Hasta uzun süren ve gereksiz tetkiklerden korunmalıdır. İBH, çölyak hastalığı, laktoz ve früktoz intoleransı ve mikroskopik kolit ile özellikle karışabilir. Tanı 4 ana temelde konmalı: İyi bir anamnez, fizik muayene, minimal laboratuvar, klinik endikasyonu varsa kolonoskopi ve diğer görüntüleme testleridir.

## TEDAVİ VE PROGNOZ

Semptomatik tedavi uygulanmaktadır. Hafif olgularda diyet, pozitif yaklaşım, açıklayıcı bilgi yeterli olurken; orta şiddetli olgularda takip, stres kontrolü ve ilaç tedavisi gerekir. Şiddetli olgularda ise bunlara ilaveten psikososyal tedavi ve düzenli takip gerekebilir. Öncelikle tanı hakkında hasta bilgilendirilmeli; diyet ve yaşam şekli modifikasyonları önerilmelidir.

İBS diyarede eluxadolone, emilmeyen antibiyotik (rifaksimin), safra asit sekretatları (kolestiramin, kolestepol) kullanılabilir. İBS'de antidepresanlar da kullanılabilir.

İBS kabızlık ve karın ağrısı olanlarda antispasmodikler, özellikle etkili olan otilyum bromür, mebeverin, alverin kullanılır. Otilyum bromür karın ağrısı, şişkinlik ve dışkılama düzensizliği üzerinde etkileri olumlu ve uzun süreli kullanımda da güvenlidir.

İBS'de gaz önemli bir problemdir. Simetikon, aktif kömür, bizmut-subsalisilat, pankreas enzim replasmanı, bitkisel tedaviler ve rifaksimin verilebilir.

Antidepresanlarda sıklıkla kullanılan ilaçlardır, ancak depresyonu olmayanlarda etkisizdir.

İBS tedavisinde diyetin önemli bir yeri vardır. Diyet hastaya göre planlanmalıdır. Tedaviye dirençli olgularda FODMAP diyet (bağırsak bakterileri tarafından fermente edilebilen oligo di monosakkarid ve poliyollerin diyetten uzaklaştırılması) uygulanabilir.

FODMAP diyet:

- Monosakkarid: glikoz, fruktoz, galaktoz
- Disakkarid: laktoz, sükröz, maltoz
- Poliyol: sorbitol, mannitol, izomalt
- Oligosakkarid: rafine şekerler, soya gibi gıdaları içerir. Bu gıdaların hepsini diyetten çıkarmak mümkün değildir. Dirençli olgularda en fazla 6-8 haftayı geçmeyecek şekilde kısa süreli verilmelidir.

## SONUÇ

Sonuçta, tedavi semptomlara yöneliktir. Basamaklı tedavi yaklaşımı benimsenmelidir. Örtüşen semptomlar sık olduğundan kombine tedaviler tercih edilmelidir. Prognozu iyidir.

## KAYNAKLAR

1. Ford C. A., Tally J. N. Irritable bowel syndrome. In: Feldman M, Friedman Lawrence S, Brandt Lawrence J. editors (eds). Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. W. B. Saunders Co, Philadelphia; 2016. p. 2139-2153.
2. İlter T. Huzursuz bağırsak sendromu. İlter T, Özütemiz Ö, Aydın A, Tekeşin O (editörler). Klinik Gastroenteroloji ve Atlas. Güven Kitabevi, İzmir; 2011. Sayfa 456-474.
3. Lacy BE, Mearin F, Chang L, et al. Bowel Disorders. Gastroenterology. 2016;150:1393-1407.
4. Moayyedi, Mearin F, Azpiroz F, et al. Irritable bowel syndrome diagnosis and management: A simplified algorithm for clinical practice. United European Gastroenterol J 2017;5:773-788.
5. Kaymakoğlu S, Atasoy A. İrritabl bağırsak sendromu kronik tekrarlayıcı şikayetlerle gider. Güncel Gastroenteroloji 2018;22/1:30-32.



# İNTESTİNAL MALABSORBSİYON

Prof. Dr. Kamil Özdil, Uzm. Dr. Nermin Mutlu Bilgiç

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

## GİRİŞ

İnsan gastrointestinal sistemi alınan besinleri sindirir ve absorbe eder. Tipik batı diyeti; 100 gram yağ, 400 gram karbonhidrat, 100 gram protein, 2 L sıvı, Na, K, Cl, Ca, vitaminler ve diğer elementleri içerir. Tükürük, gastrik, intestinal, hepatik ve pankreatik salgılar, intestinal lümeneye 7-8 L ek sıvı gönderir. Bu masif hacim ince ve kalın bağırsaklarda 200 gramdan daha az gaitaya dönüşür. Sindirim ve emilimin herhangi bir aşamasında bir aksaklık gelişirse intestinal malabsorbsiyon ortaya çıkar.

## PATOGENEZ

İntestinal malabsorbsiyon temel olarak intralümineral sindirim bozukluğu, mukozal sindirim ve emilim bozukluğu ve postmukozal besin transport bozukluğu ve bunların birleşimleri sonucu gelişen hastalıklardır.

1. İntralümineral sindirim bozulması ile seyreden hastalıklar; pankreatik hastalıklar, hepatobilier hastalıklar, postgastrektomi malabsorbsiyonu ile seyreden hastalıklardır.
2. Mukozal sindirim ve emilim bozukluğu ile seyreden hastalıklar; Çölyak hastalığı, Sprue, immünoproliferatif ince bağırsak hastalığı (İPSİD), eozinofilik gastroenterit, sistemik mastositoz, radyasyon enteriti, amiloidoz, Whipple hastalığı, Crohn hastalığı, abetalipoproteinemi, parazitik enfestasyonlar, karbonhidrat intoleransıdır.
3. İntralümineral ve mukozal sindirim ve emilim bozukluğu ile seyreden hastalıklar; intestinal bakteriyel aşırı çoğalma, kısa bağırsak sendromu, gastrinoma-Zollinger Ellison sendromudur.
4. Postmukozal besin transportu bozukluğu ile seyreden hastalıklar da; primer ve sekonder intestinal lenfanjiektazidir.

## KLİNİK BULGULAR

### Gastrointestinal Bulgular

Hastalık şiddetiyle ilişkili olarak çok hafif bulgulardan çok şiddetli semptomlara kadar değişen bulgular görülebilmektedir. Neredeyse tüm hastalarda besin malabsorbsiyonu ilişkili diyare ve kilo kaybı görülmektedir. Şişkinlik, özellikle emilmeyen diyet karbonhidratlarının bakteriyel fermentasyonu sonucu olarak gelişmektedir. Karın ağrısı, bağırsak distansiyonu, kas spazmi,

hastalık prosesinin serozayı ve peritonu etkilemesi sonucu gelişebilmektedir. Ayrıca glossit ve stomatit, demir, riboflavin ve niasin eksiklikleri nedeniyle görülebilmektedir.

Ekstraintestinal bulgular demir, piridoksin, folat, vitamin B12, eksikliği sonucu mikrositer ve makrositer demir eksiklikleri, vitamin K eksikliği sonucu kanamalar görülmektedir. Kalsiyum ve D vitamini eksikliği nedeni osteopenik kemik hastalıkları, osteoartropatiler, kalsiyum, magnezyum ve D vitamini eksiklikleri sonucu tetani görülür. Genel malnütrison ve malabsorbsiyon sonucu amenore, impotans, infertilite görülebilecek semptomlar arasındadır. Dermatolojik bulgular arasında, vitamin K eksikliği nedeniyle purpura, vitamin A, çinko, esansiyel yağ asitleri ve niasin eksikliği ile foliküler hiperkeratozis ve dermatit, protein kaybettirici enteropati ve besinsel protein alım azlığı nedeniyle ödem, sekonder hiperpituitarizm ve adrenal yetmezlik nedeni hiperpigmentasyon, dermatitis herpetiformis sebepli vasküler erupsiyonlar görülebilir. Vitamin A eksikliği sonucu gece körlüğü gelişebilir ve B12 vitamini ve tiamin eksikliği periferik nöropatiye sebep olabilir. Laboratuvar Gaitada kantitatif yağ, 48-72 saatlik gaita toplanması sonucu doğru olarak ölçülebilmektedir. %7-8 üzerinde yağ bulunması steatore olarak değerlendirilir. %9,5 üzerinde olması intralümineral maldigestion olarak tanımlanır. ELİSA ile dışkıda pankreatik bir enzim olan elastazın ölçümü pankreas enzim yetmezliği tespiti için kullanılabilir. Pankreas yetmezliği için altın standart olmasına rağmen sekretin/kolesistokinin stimülasyon testi çok zahmetli olması nedeniyle nadiren yapılmaktadır. Diğer gaita tetkikleri arasında, özellikle diyare ile başvuran hastalarda gaitada parazit incelenmesi bulunur. Protozoal hastalıklar özellikle de giardiazis, criptosporidiozis belirgin malabsorbsiyon ile ortaya çıkabilir.

Kan tetkikleri de özellikle malabsorbsiyondan şüphelenildiğinde çok yol gösterici olmaktadır. Makrositer ve mikrositer anemi veya mix anemi (demir, B12 vitamin, folat eksikliği) görülebilmektedir. Serum demir, ferritin, B12 vitamini, folat bununa ilgili değerlendirilmesi gereken tetkiklerdir. Serum karoteni ve kolesterolünün düşük olması yağ malabsorbsiyonu için non-spesifik de olsa yol gösterici olabilmektedir. Vitamin D, kalsiyum, albümin düşüklükleri veya K vitamini eksikliğine bağlı gelişen protrombin zamanı veya uluslararası normalleştirilmiş oran uzaması da malabsorbsiyonla ilişkili fikir verebilmektedir.



Ayrıca eğer Çölyak hastalığı gibi spesifik hastalık şüphesi durumunda da tarama testi olarak, anti-tissue transglutaminaz IgA ve serum IgA seviyelerine bakmak gerekir.

### Görüntüleme Yöntemleri

Pankreatik ve hepatobilier hastalıkların tanısında, manyetik rezonans (MR) kolanjiyopankreatografi, bilgisayarlı tomografi (BT), endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi, endoskopik ultrasonografi (EUS) kullanılır. Bu görüntülemelerle pankreas, karaciğer, safra kesesi ve safra yolları ile ilgili patolojik bulgular saptanır.

Eskiden çift kontrastlı baryum grafisi ince bağırsak görüntülenmesi için kullanıldıysa da artık BT enterografi ve MR enterografi kullanılmaktadır. Bu görüntülemelerle ince bağırsak duvar kalınlığı, darlıklar, neoplaziler saptanabilmektedir. MR enterografide iyonize radyasyon kullanılmaması nedeniyle gebe ve çocuk hastalarda, ayrıca tekrarlayan görüntülemelerin gerekliliği olacağı (Crohn hastalığı) hastalarda daha çok tercih edilmektedir.

### Endoskopi ve Biyopsi

Endoskopik olarak ince barsağın mukozasının görüntülenmesi, neoplazik süreçlerin değerlendirilmesi, Çölyak hastalığı gibi hastalıklarda villusların küntleşmesi, mukozal foldlarda azalma ve taraklanma, intestinal lenfajiektazide; villuslarda beyaz noktalanmalar görülebilmektedir. Endoskopik biyopsi ile de patolojik bulgular izlenebilir. Diffüz lezyonlarda (Whipple, abetalipoproteinemi, *Mycobacterium avium* intrasellülar, ileri immün yetmezlik) biyopsi tanısaldır. Fakat yamalı tarzda tutulum mevcutsa (intestinal lenfoma, intestinal lenfanjiektazi, eosinofilik enterit, Crohn hastalığı, amiloidoz, mastositoz, giardiazis) biyopsi diagnostik olabılır. Bazı durumlarda da biyopsi patolojik olmakla birlikte tanısız değildir (refrakter spru, viral gastroenteritler, intestinal bakteriyel aşırı çoğalma, folat ve B12 vitamin eksikliği, radyasyon enteriti vs).

## İNTESTİNAL MALABSORBSİYON İLİŞKİLİ ÖZEL HASTALIKLAR

### Pankreatik ve Hepatobilier Hastalıklar

Diyetteki lipid, proteinler ve kompleks karbonhidratların sindirimi için yeterli miktarda pankreatik lipaz, proteaz, kolipaz, bikarbonat ve amilaza ihtiyaç vardır. Pankreatik enzimler %85-90 azalana kadar belirgin malabsorbsiyon görülmez. Kronik pankreatik enzim yetmezliği tanısında gaita yağ oranı (pankreatik enzim yetmezliği kaynaklı malabsorbsiyon ve mukozal hastalık kaynaklı malabsorbsiyonu ayırmada) kullanılır, görüntüleme yöntemlerinden de; BT, MR, EUS kullanılır.

**Postgastrektomi malabsorbsiyonu:** *Helicobacter pylori*'nin peptik ülser etiyolojisindeki yeri anlaşıldıktan sonra, histamin-2

blokerleri, proton pompası inhibitörlerinin ülser tedavisinde kullanılmaya başlaması ve endoskopi tekniklerin gelişmesiyle peptik ülser kanama tedavisinde cerrahi gereksinim azalmıştır. Yine de medikal ve endoskopik olarak durdurulamayan peptik ülser kanamaları, maligniteler gibi durumlarda parsiyel ve total cerrahi uygulanmaktadır. Malabsorbsiyon, total gastrektomide en sık olmakla birlikte diğer cerrahi prosedürlerde de görülebilmektedir. Parsiyel gastrektomi ve gastrojejunal anastomoz (Billroth II), antrektomi ve gastrik duodenal anastomoz (Billroth I), vagotomi ve piloroplastide gittikçe azalan sıklıkta malabsorbsiyon görülebilmektedir.

“Poor mixing, poor timing” (hızlı gastrik boşalım ve pankreatik enzimlere çok az maruz kalması) sonucu hızlı bir başlangıçla malabsorbsiyon gelişebilir ve tedavide antimotilite ajanlar ve pankreatik enzim ekstreleri kullanılır. İntralüminer bakteriyel aşırı çoğalma sonucunda yavaş bir malabsorbsiyon gelişir, tedavide antibiyotikler ve antibiyotik cevapsızlığında cerrahi revizyon yapılmaktadır. Gastrokolik veya jejunokolik fistül varlığında da yavaş gelişen malabsorbsiyon gelişir tedavide de antibiyotikler ve cerrahi yer almaktadır.

### Azalmış Mukozal Sindirim ve Emilim ile İlişkili Hastalıklar

**Çölyak hastalığı:** Genetik olarak yatkın bireylerde, çoklu organları etkileyen, glutene karşı duyarlılık sonucu genellikle malabsorbsiyonla seyreden, ince bağırsakta endoskopik lezyonlar ve patolojik bulgular yapan, glutensiz diyetle klinik düzelme gösteren, otoimmün, familial özellikli bir hastalıktır. Batı toplumunda prevalansı %0,6-1 arasındadır. Patogenezinde, genetik faktörler, immün değişiklikler, HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 bulunmaktadır. Hastaların %95 oranında HLA-DQ2 heterodimeri bulunmaktadır. HLA-DQ2 ve/veya HLA-DQ8 >%99 hastada bulunmaktadır. Klinik bulguları arasında çok hafif bulgulardan ciddi malabsorbsiyona kadar geniş bir spektrumda bulgular olabilmektedir. Subklinik veya asemptomatik hastalık, sadece proksimal ince barsağın etkilendiği durumlarda görülebilmektedir. Klasik Çölyak hastalığında ince barsağın distalinin de etkilendiği, gastrointestinal sistem bulgularının da olduğu ciddi malabsorbsiyon görülmekteyken, klasik olmayan hastalıkta, gastrointestinal semptomların olmadığı, osteopeni, nütrisyonel bozukluklar ve demir eksikliği anemisi görülmektedir.

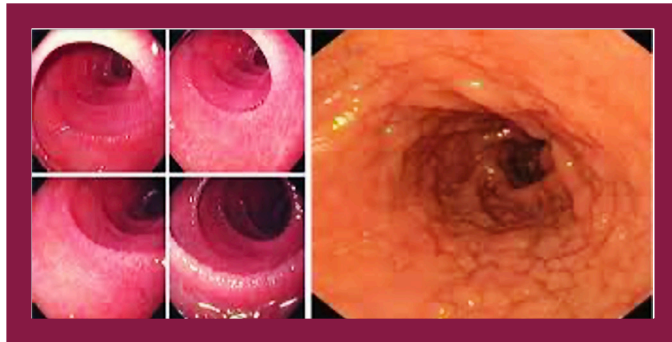
**Tablo 1. Gastrointestinal bulgular**

Erken başlangıç <2 yaş	Geç başlangıç
Kronik ishal	Çocukluk - erişkin her yaş
Yağlı dışkılama	İshal veya cıvık dışkılama
Kilo alamama	Bulantı -kusma
İştahsızlık	Tekrarlayan karın ağrısı
Karın şişliği	Kilo kaybı
Deri altı yağ dokusunun azalması/ kas erimesi	Kabızlık
Hipotoni/apati	Dispepsi - şişkinlik

Gastrointestinal ve ektrastrogastrointestinal bulgular mevcuttur (Tablo 1). Gastrointestinal bulgular arasında, şişkinlik, dispepsi, ishal, tekrarlayan karın ağrısı, kilo kaybı, bulantı-kusma, kabızlık ve cıvık dışkılama sayılabilir. Ekstraintestinal bulgular arasında ise, kas-iskelet bulguları (kısa boy, rikets, osteopeni, osteoporoz, kemik kırıkları, diş minesini bozuklukları, artrit-artralji, miyopati), hematolojik bulgular (demir eksikliği, folat, B12 vitamin eksikliği anemisi, lökopeni, trombositopeni, vitamin K eksikliği), mukoza-deri belirtileri (dermatitis herpetiformis, tekrarlayan aftöz stomatit, vaskülit), üreme sistemi bulguları (gecikmiş ergenlik, adet düzensizlikleri, amenore, infertilite, tekrarlayan düşükler), nöropsikiyatrik belirtiler (epilepsi, ataksi, nöropati, depresyon, anksiyete, demans, dikkat eksikliği, baş ağrısı) ve diğer bulgular arasında (karaciğer enzim yüksekliği, yorgunluk, kilo kaybı, saç dökülmesi) sayılabilir.

**Laboratuvar bulguları:** Anemi, demir eksikliği, folat eksikliği, hipo-albüminemi, hipoprotrombinemi, hipokalsemi, steatore, karaciğer fonksiyon testlerinin bozuklukları hastalığın şiddetine bağlı olarak malabsorbsiyona bağlı bulgular görülebilmektedir. Hastalığa tanı koyabilmek için öncelikle şüphelenmek gerekir. IgA antigliadin antikor eskiden çok kullanılmakla birlikte sensitivite ve spesifitesi göreceli olarak düşük olup, spesifitesi daha yüksek tetkikler artık daha çok tercih edilmektedir. Tissue transglutaminaz (tTG) ve endomisyum (EMA)-IgA da sensitivite ve spesifite yaklaşık olarak %95 olup artık daha çok tercih edilmektedir. tTG-IgA en sensitif, EMA-IgA en spesifik test olarak değerlendirilmektedir. Bu durumda mutlaka total IgA seviyelerinin bilinmesi gerekmektedir, eğer Total IgA eksikliği varsa da tTG-IgG veya anti-deamine gliadin peptid IgG bakılabilmektedir.

Çölyak hastalığında altın standart endoskopik biyopsi ve glutensiz diyet ile bulguların düzelmesidir. Endoskopik olarak, mukozal fissürleşme, nodüler mukoza, foldlarda azalma veya taraklanma ve mukozal atrofi bulguları görülebilmektedir (Şekil 1). Biyopside intraepitelyal lenfosit/enterosit oranı, kript hiperplazisi ve villus atrofi değerlendirilir ve şu anda en çok kullanılan modifiye Marsh skorlaması ile hastalığın tanısı konulabilmektedir (Şekil 2). Çölyak hastalığının tedavisi



Şekil 1. Çölyak hastalığı endoskopik görüntü

diyet olup, gluten içermeyen gıdalarla (buğday, arpa, çavdar içermeyen gıdalar, mısır ve pirinç içeren gıdalar tüketilebilir) beslenmelidir. Çölyak hastalığının tedavi altında olmadığına en iyi göstergesi kemik mineral yoğunluğunda azalmadır, bu durum hastalarda kemik yoğunluğu ölçümleri yapılarak takip edilebilir. Glutensiz beslenme ile infertilite, spontan abortus gibi riskler azalmaktadır. En az 12 ay süren glutensiz diyet tedavisine rağmen süregelen ya da tekrarlayan malabsorbsiyon semptomlarına eşlik eden villöz atrofi durumu refrakter Çölyak hastalığı (RÇH) olarak tanımlanır. Tanı koyabilmek için benzer tabloya neden olabilecek glutensiz diyete uyumsuzluk ve ince barsağı ilgilendiren diğer patolojilerin (otoimmün enteropati, tropikal sprue, yaygın değişken immün yetmezlik vb.) ekarte edilmesi gereklidir. RÇH tanısı konulduktan sonra 5 yıl içinde enteropati ilişkili T-hücreli lenfoma (EİTL) gelişimi riski artmıştır. Çoğu RÇ hastalarında klinik, histopatolojik bulgular Çölyak hastalığına benzer ancak bazı RÇ hastalarında klinik bulgular ciddidir ve çoğunlukla protein kaybettiren enteropatiye neden olan ülseratif jejunit ile ilişkilidir.

**İmmünoproliferatif ince bağırsak hastalığı ve intestinal lenfoma:** Primer intestinal lenfoma nadir görülmekte olup daha çok orta yaş erkeklerde görülmektedir. Genellikle ileum olmak üzere fokal tutulum gösterir. Kanama, kitle ilişkili karın ağrısı ve obstrüksiyon başlıca semptomlardır. Malabsorbsiyonla seyreden 2 tipi İPSİD ve EİTL'dir.

**Tropikal sprue:** Steatore, diyare, kilo kaybı, nütrisyonel eksiklikler (özellikle folat ve B12 vitamini) ile seyreden tropikal bölgelerde pandemiler yaratabilen sebebi tam olarak anlaşılamamış hastalıktır. Antibiyotik cevabı nedeniyle etiolojisinde enfeksiyöz ajanlar üzerinde durulmaktadır. İntestinal mukozal biyopsi ile tanı konur, lamina propriada mononükleer hücre infiltratları ve villusların küntleşmesi görülür. Tedavide antibiyotik (tetrasiklinler) ve yüksek doz folik asid (1-2 ay) kullanılmaktadır.

**Eozinofilik gastroenterit:** Mide, ince bağırsak veya kolonun matür eozinofillerle infiltrasyonu ve %80 oranında eşlik eden periferik eozinofili ile karakterize olup hastaların yarısından fazlasında besin allerjisi ve atopi öyküsü vardır. Tedavide steroid kullanılmaktadır.

**Sistemik mastositozis:** İnce bağırsak tutulumlu malabsorbsiyon sebeplerinden olup, intestinal mukoza ve submukozada mast hücre infiltrasyonu görülür.

**Radyasyon enterit ve koliti:** Mukozal atrofi, intestinal villus ve kript yüksekliğinde azalma, mukozal inflamasyon görülmektedir. Malabsorbsiyon, hematokezya ve diyare başlıca semptomlarıdır.

**İntestinal amiloidoz:** İntestinal amiloid depozitler, sekonder amiloidozda daha sık (AA tipi), primer amiloidoz da daha nadir görülmektedir (AL tipi). Başlıca semptomları, distansiyon, bulantı, anoreksia, kabızlık/ishal, kilo kaybı, gastrointestinal kanama, protein kaybettiren enteropatidir (ödem, asit). Tanı; rektum, mide, ince bağırsak biyopsisinde amiloid depozitlerinin gösterilmesi (Kongo red) ile olur.

Lezyon tipi	Preinfiltratif	Infiltratif	Infiltratif-hiperplastik	Düz-destrüktif	Düz-destrüktif	Düz-destrüktif	Total atrofik-hipoplastik
Evre	Marsh 0	Marsh I	Marsh 2	Marsh 3a	Marsh 3b	Marsh 3c	Marsh 4
IEL/100 enterosit	<40	>40	>40	>40	>40	>40	<40
Kript hiperplazisi	-	-	+	+	+	+	-
Villus atrofsi	-	-	-	Hafif	Orta	Total	Total

Şekil 2. Marsh-Oberhuber evreleme sistemi (modifiye Marsh)

**Whipple hastalığı:** *Tropheryma whipplei* (*T. whipplei*) nedenli nadir görülen sistemik bir enfeksiyon hastalığıdır. Malabsorbsiyon, kilo kaybı, diyare, steatore, abdominal distansiyon, protein kaybettiren enteropati, ateş, artralji, artrit ile seyrederek. Ayrıca santral sinir sistemi (kognitif bozukluklar, hipotalamik disfonksiyon), kardiyak bulgular (perikardit, endokardit), sarkoid benzeri pulmoner infiltrasyonlar ile seyredebilir ve sebebi bulunamayan ateş sebeplerindedir. Tanı, dokuda *T. whipplei* ve PAS + makrofajların gösterilmesi ile konulur. Tedavide seftriakson ve trimetoprim sülfometaksazol kullanılır.

**Crohn hastalığı:** Ekstensif intestinal tutulum, intestinal rezeksiyonlar, enterokolik fistüller, intestinal bakteriyel aşırı çoğalmaya neden olan striktürler nedeniyle intestinal malabsorbsiyona neden olmaktadır.

**Abetalipoproteinemi:** Nadir görülen otozomal resesif geçişli, ince bağırsaktaki absorbatif hücrelerin büyük lipid damlalarıyla

kaplanması ile seyreden bir hastalıktır. Genellikle çocuklukta diyare ve steatoreye sebep olur. Retinitis pigmentoza, nörolojik bulgular, karaciğer yağlanması ve nadiren siroza sebep olabilmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Trier J. İntestinal malabsorption. In: Greenberger N, editor. Current diagnosis and treatment gastroenterology, hepatology, endoscopy. 3rd ed. McGraw-Hill Education; 2016:251-273.
2. Binder J. Disorders of absorption. In: Longo D, Fauci A, editors. Harrison's gastroenterology and hepatology. 2nd ed. McGraw-Hill Education; 2013:156-176.
3. Floch M. Çölyak hastalığı ve malabsorbsiyon. In: Floch M, editor. Netter gastroenteroloji. Nobel Tıp Kitabeleri; 2011:355-359.

# KRONİK PANKREATİT

Prof. Dr. Aliye Soylu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

## GİRİŞ VE TANIM

Kronik pankreatit (KP), kronik progresif inflamasyon, asiner ekzokrin (asiner hücre) ve endokrin (Langerhans adacıklarının) hücrelerin kaybı, irreversibl fibrozis ve skar sonucunda duktal hasarın geliştiği klinikte şiddetli karın ağrısı, yetersiz beslenme, ekzokrin ve endokrin yetmezlik ile kendini gösterebilen progresif seyirli nekroinflamatuvar hastalıktır. Son zamanlarda bu süreç bir sendrom olarak atfedilmektedir. KP'yi başlatan etken, ortadan kaldırılrsa da pankreasta meydana gelen yapısal hasar devam eder. Fibrozis, pankreas kanalında obstrüksiyon, Langerhans adacıklarının ve asinüslerin sayısında azalma gibi geri dönüşümsüz morfolojik değişiklikler vardır. Pankreas kanalında darlıklar, dilatasyon, protein tıkaçları ve taş görülebilir. Kesin tanı histolojik olarak konulsa da günümüzde ileri görüntüleme yöntemleri ile de konulabilmektedir. Klinik ve histopatolojik kriterlere göre 1988'de Marsilya sınıflaması adı altında sınıflandırılmıştır.

- Kronik kalsifiye pankreatit (olguların >%95)
- Kronik obstrüktif pankreatit
- Kronik inflamatuvar pankreatit

## EPİDEMİYOLOJİ

KP klinik olarak akut pankreatite çok benzer ve değişik klinik prezantasyonlarla karşımıza çıkabildiğinden; tanısı gecikmekte ve bazen de doğru tanı konulamamaktadır. Bu nedenle gerçek prevalansı tam olarak bilinmemektedir. Alkolü sık tüketen ülkelerde sıklığı artmaktadır.

Tanısı genellikle 35-55 yaşlar arasında konulur ve 40 yaş üstü erkeklerde 1,5-3 kat daha sık görülmektedir. Erişkinde ekzokrin pankreas yetersizliğinin en sık nedenidir. KP'nin yıllık insidansı 5-12/100.000, prevalans 27-35/100.000 popülasyonda bildirilmektedir. Japon çalışma grubu prevalansı kadınlarda 12/100.000, erkeklerde ise 45/100.000 bildirmiştir.

## ETİYOLOJİ

Patogenezinde birçok etiyolojik faktör mevcuttur (Tablo 1). Genel olarak, akut pankreatitli (AP) hastaların yaklaşık %20'si rekküren AP (RAP) olarak karşımıza çıkabilir; RAP hastalarının %36'sında KP gelişir. Verilere göre AP seyri RAP olarak devam eder ise

KP'ye ilerlediği gösterilmiştir. Ancak, tüm AP'ler tekrarlamaz ve tüm RAP'ler de KP'ye ilerlemez. RAP olgularında öncelikle alkol, sigara, genetik risk faktörlerinin varlığı da söz konusu olabileceğinden ekarte edilmelidir. KP gelişimi için belirtilen risk

**Tablo 1. Kronik pankreatit etiyolojik nedenleri**

<b>Toksik – Metabolik</b>	
- Alkol	- Hiperlipidemi
- Kronik böbrek yetmezliği	- Toksinler
- Sigara	- İlaçlar
- Hiperkalsemi	
<b>İdiopatik</b>	
- Erken başlangıçlı	
- Geç başlangıçlı	
- Tropikal	
* Tropikal kalsifik pankreatit	
* Fibrokalkülöz pankreatik diyabet	
<b>Genetik</b>	
<b>- Otozomal dominant</b>	
Hereditör pankreatit (PRSS1 mutasyon)	
<b>- Otozomal resesif</b>	
*CFTR mutasyonu	*Claudin mutasyonları
*SPINK 1 mutasyonu	*Alfa-1- antitripsin eksikliği
*Kimotripsin C mutasyonları	
<b>Otoimmün Pankreatitis</b>	
- Tip 1: IgG4 ilişkili sistemik hastalıklar	
- Tip 2: İBH ilişkili	
<b>Rekküren ve Ciddi akut pankreatitler</b>	
- Postnekrotik (Ağır nekrotizan pankreatit sonrası)	
- Rekürren akut pankreatit	
- Vasküler hastalıklar/iskemik	
- Radyasyon sonrası	
<b>Obstrüktif</b>	
<b>- Selim pankreatik kanal obstrüksiyonu</b>	
*Travmatik darlıklar	
*Ciddi akut pankreatit sonrası darlıklar	
*Ampuller obstrüksiyon: Çölyak hastalığı; SOD	
*Duodenal duvarda kist	
*Pankreas divisum	
<b>- Maling pankreatik kanal obstrüksiyonu</b>	
*Ampuller karsinom	
*Duodenal karsinom	
*Pankreatik duktal adenokarsinom	
*Intraduktal papiller musinöz neoplazim	
<b>Asemptomatik pankreatik fibrozis</b>	
- Kronik alkolizm	- Kronik böbrek yetmezliği
- Diabetes Mellitus	- İleri yaş
- Radyoterapi etkisi	



faktörleri: Alkol, sigara, genetik faktörler, otoimmün pankreatit, anatomik anormallikler ve duktal obstrüksiyondur.

KP'nin sıklığı etiyolojik nedenlere göre bölgesel farklılıklar göstermektedir. KP'nin etiyolojisinde geleneksel olarak alkol gibi toksik, hiperlipidemi gibi metabolik, idiyopatik, genetik, otoimmün, rekürren AP ve obstrüktif nedeler öncelikle düşünülmelidir. KP ile gelen hastada etiyolojik nedenleri atlamadan değerlendirmek için; etiyolojik nedenlerin baş harfleri alınarak TIGAR-O sınıflandırma sistemi geliştirilmiştir (Tablo 2). Son kanıtlar, çoğu hastada birden fazla "etiyojoloji"nin mevcut olduğu fikrini de desteklemektedir. KP'nin patogenezi, klinik seyri, tanı ve tedavi yaklaşımları da farklıdır.

**Tablo 2. TIGAR-O klasifikasyonu**

Toksik - metabolik
İdiyopatik
Genetik
Otoimmün
Rekürren ve şiddetli AP
Obstrüktif

**1. Toksik-metabolik nedenler:** Alkol, sigara, ilaçlar, hiperlipidemi, hiperkalsemi ve kronik böbrek yetmezliği (KBY) bu grupta yer alan etiyolojik nedenlerdir.

**Alkolü** günde 75-100 gr ve 4-5 yıl süre gibi kullananlarda doza bağımlı olarak; ağır alkol içicilerinin %5-10'unda KP gelişir. KP riski alkolün sürekli alımı ile logaritmik olarak artmaktadır. Batı ülkelerinde alkol KP olguların %50-70'sinden sorumludur. KP'ye gidişte alkolün direkt ve metabolitlerinin toksik etkileri sorumlu tutulmaktadır. Pankreas asiner hücreleri endoplazmik retikulumunda stresi ve hipoksemi artırır. Tabii ki genetik polimorfizm, mutasyonlar, alkolün tipi/dozu, antioksidan eksikliği, eser elementerin eksikliği, sigara birlikteliği, proteinden ve yağdan zengin diyet gibi kişisel potansiyel faktörler de etkilidir.

**Sigara** bağımsız risk faktörü olup; kullanım dozu ve özellikle süresi önemli etkindir. Sigara, pankreasın glutatyon peroksidaz aktivitesini baskılayarak inflamatuvar aktiviteyi artırır ve inflamasyon iskemiye yol açarak etkilidir. Yoğun sigara kullananlarda (günde >1 paketin) risk 3 kat artmıştır ve sigaranın bırakılması da KP gelişimini yavaşlatmaktadır. Ayrıca sigara ile pankreatik kanser (PK) sıklığı da artmıştır.

**İlaçlara** ve ilaçların toksik etkilerine bağlı pankreatit, özellikle yüksek riskli popülasyonlarda (yaşlı kişiler, insan immün yetmezlik virüsülü veya kanserli hastalar) ve immün sistemi baskılanmış hastalarda çoğunlukla akut veya tekrarlayan AP olarak karşımıza çıkabilir. Sıklıkla AP ve KP etiyolojisinde rol alan ilaçlar (Tablo 3) verilmiştir.

**Tablo 3. Kronik pankreatite neden olabilecek ilaçlar**

Sıklıkla	Nadiren	Çok nadir
Asparaginase	ACE inhibitörleri	Carbamazepine
Azathiopurine	Acetaminophen	Corticosteroids
6-mercaptopurine	5-ASA	Estrogens
Fenofibrat	Frosemide	Minocycline
Pentamidine	Sulfasalazine	Nitrofrantoin
Valproic acide	Thiazides	Tetracycline

**Hipertrigliceridemi (HTG)** tüm AP olgularının yaklaşık %1-4'ünden sorumlu nadir nedenlerdendir. Hiperlipidemik hastaların %12-38'inde AP bildirilmiştir. AP 500 ile 1000 mg/dL düzeyindeki HTG durumlarında ortaya çıkabilmektedir. HTG nedeni KP gelişimi için AP'de, erken tanı ve sonraki atakları önlemek için son derece önemlidir. Tekrarlayan AP ataklar, genetik zemin, toksik/metabolik etki, çevresel nedenler, tanıda gecikme, tedavi başlanmaması veya tedaviye yanıtızlık durumunda KP'ye ilerler.

**Hiperkalsemi** ile KP arasındaki ilişki tam olarak bilinmemektedir. Uzun süreli hiperkalsemi AP'ye neden olduğu gibi; artmış kalsiyumun pankreatik kanalda birikmesi ve parankim içindeki tripsinojenin kalsiyum tarafından aktivasyonu ile inflamasyon sürecinin ortaya çıktığı düşünülmektedir. Hiperparatiroidizm AP'li hastaların %1,5'inde, KP'li olguların da %5-7'sinde saptanmıştır. Hiperparatiroidizimin birlikte olduğu KP'li hastaların ilk pankreatit atağında; hastaların %35-45'inde pankreas kanalları içinde kalsifikasyon odakları bildirilmiştir.

**Kronik böbrek yetmezliği** olan hastalarda akut batın nedenlerinden biri de AP'dir. KBY hastalarında yüksek morbidite ve mortaliteye neden olabileceğinden, KP ayırıcı tanıda her zaman düşünülmelidir. Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda AP gelişebileceği bilinmekte olup; ayrıca diyalize giren hastalarda da AP prevalansının yüksek olduğu da çalışmalarda gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda akut tübülointerstisyel nefrit ve oksalat birikintileri olan hastalarda pankreas fonksiyon değerlendirmesinin yapılması gerektiği vurgulanmaktadır. Bu da KP'li hastalarda böbrek fonksiyonunun ve oksalürinin yakından izlenmesi gerektiğini düşündürmekte olup; kesin patogenetik mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir.

**2. İdiyopatik KP (İKP):** KP'li hastaların %15-20'si İKP'lidir. Hastalarda tüm tetkikler sonucunda bir etiyolojik neden saptanmadığında tanı konur. Semptomları ve klinik bulguları genelde 2-3. dekatta ortaya çıkar. Klinikte en sık semptom ve prezantasyonu ağrıdır (%96).

**3. Herediter pankreatit (HP):** Otozomal dominant (OD) geçişli, semptomları 5-15 yaş aralığında başlayan, KP ilerleyen ve PK riski artmış bir hastalıktır. KP olgularının %2-3'ünün nedenidir. KP ile en sık tanımlanan mutasyonlar kistik fibrozis gen mutasyonu (CFTR), katyonik tripsinojen (PRSS1), serin proteaz inhibitörü



kazal-tip 1 (SPINK1) ve kistik fibroz transmembran iletkenlik düzenleyici (CFTR) ve daha az ölçüde kimotripsin C (CTRC) ve kalsiyum algılayıcı reseptör (CASR) genetik nedenlerdendir. Bu genlerden genetik geçiş sık ve genlerden dolayı kanser riskinin de artması sebebiyle erken tanılar önemlidir. Bu mutasyonlar ve polimorfizmler farklı mekanizmalara ve değişken penetrasyona sahiptir. En güçlü mutasyon HP'nin otozomal dominant durumuna neden olabilen PRSS1 mutasyonudur. 7. kromozomda PRSS1 gen mutasyonlarının, prematur tripsinojen aktivasyonuna yol açması veya aktiflenmiş tripsinin inaktive edilememesi ile ilgilidir ve OD geçişli, ailede birkaç kişide vardır. PRSS1 tek başına hastalığa neden olabilmektedir. İdiopatik KP'de CFTR ve SPINK-1 birlikteliği gösterilmiştir. Özellikle CFTR gen mutasyonu İKP hastaların yarısına yakınında pozitifdir. Bu nedenle; ailesinde idiyopatik CP, RAP veya çocukluk çağı pankreatiti öyküsü varsa, HP ile ilişkili bilinen mutasyonları olan akrabaları varsa, etiyojisi belirsiz RAP'ye veya İKP olanlarda genetik araştırma mutlak önerilir.

**HP tanı kriterleri:** En az 2 aile ferdinde, en az 2 kuşaktır, genç yaşta başlangıçlı (<20 yaş) pankreatit söz konusu ise akla gelmelidir. Kliniğinde 10-12 yaşlarında belirgin pankreatik kalsifikasyonlar, 18-20 yaşlarda DM ve steatore semptomları mevcuttur.

**4. Otoimmün pankreatit (OİP):** KP'li hastaların %3-5'inin nedeni OİP oluşturur. Erkeklerde daha siktir ve ortalama başlangıç yaşı 55'tir. Kliniğinde karın ağrısı, sarılık ve kilo kaybı vardır. İnflamatuvar bağırsak hastalığı (IBH), Çölyak hastalığı, Sjögren sendromu, romatoid artrit, sarkoidoz, sistemik lupus eritematozus, otoimmün hepatit, primer biliyer siroz veya primer sklerozan kolanjit hastalıklar gibi diğer otoimmün hastalıklarla birlikte veya tekrarlayan pankreatit atakları sırasında ortaya çıkabilir. İki alt tipte sınıflandırılan; Tip 1 lenfoplazmatik sklerozan pankreatit olarak adlandırılan pankreas, safra yolları, böbrekler, tükürük bezleri, retroperiton ve diğer organları etkileyen sistemik bir hastalıktır. En sık ekstraintestinal tutulum (%60) biliyer darlık, hiler lenfadenopati, sklerozan siyaloadenit, retro-peritenoal fibrozis ve tübülointerstisyel nefrittir. Tip 1 IgG<sub>4</sub> taşıyan plazma hücreleri tarafından infiltrasyonu ve IgG<sub>4</sub>'ün serum seviyelerinde yükselmeler ile ilişkilidir. Tip 1 orta yaşlı erkeklerde sıklıkla pankreas kanserine benzer kitle görünümü, ağrısız tıkanma sarılığı kliniği ile gelir.

Tip 2 sadece pankreası etkiler ve bu nedenle kanal merkezli idiyopatik pankreatit olarak adlandırılır. Tip 2 IBH ile yakın ilişkili iken; IgG<sub>4</sub> ile ilişkili değildir. Genelde Tip 2 genç hastalarda görülür ve olguların %20 azını kapsamaktadır. Tanısı Mayo Kliniği'nin öne sürdüğü HISOR-t (histoloji, görüntüleme, seroloji, diğer organ tutulumları, steroide yanıt) kriterleri kullanılmaktadır. OİP belirgin ödem, lokal kitle görünümü, pankreatik kanalda düzensizlik, darlıklar, serumda IgG<sub>4</sub> artışı, pankreas ve dokularda IgG<sub>4</sub> (+) lenfoplazmatik hücre infiltrasyonu, sıklıkla storifom inflamasyon ile karakterize kortikosteroid tedavisine yanıtı hastalıktır. Tedavi edilmediği zaman kısa süre içerisinde KP gelişir.

OİP görüntülemeye pankreas kanalında diffüz veya segmental darlıklar, bilgisayarlı tomografide (BT) ise diffüz genişlemiş hipoekoik sosis benzeri pankreas görünüm olabilir. Venöz fazda pankreas etrafında hipoekoik-rim görülebilir. Ayrıca PK benzeri fokal şişlik olabilir. Bu durumda pankreas malignitesinin ekarte edilmesi esastır.

Laboratuvarda IgG<sub>4</sub> subtipi yüksekliğine bağlı hipergammaglobulinemi vardır. Ayrıca diğer otoimmün hastalıklarda saptanan AMA, ASMA, ANA, ANCA, RF, Anti-Tg, anti-laktoferin ab, anti-karbonik anhidraz II antikoru, anti-düz kas antikoru pozitifliği de olabilir.

**5. Obstrüktif nedenler ve anatomik anomaliler:** Ana pankreatik kanalın tümör veya taş ile obstrüksiyonu, duktal striktür (inflamatuvar, iskemik darlıklar), duodenum duvar kisti, majör veya minör papil stenozu, ampullar darlıklara neden olan duodenal hastalıklar (penetre duodenal ülser, Çölyak veya Crohn hastalığı), Sfinkter Oddi disfonksiyonu (SOD), pankreas divisum (PD), uzun süreli pankreatik stent, ağır AP atağına bağlı (nekroz, psödokist..gibi) veya künt veya penetran travmalardan sonra sonar pankreatik kanalda darlıklar KP'ye neden olabilir. Sonuçta pankreas sıvısının akımının yeterli olmadığı ve pankreasta iskemiye neden olan her durumda gelişebilir.

PD'nin tek başına AP veya KP'ye neden olduğuna dair çok az kanıt vardır, ancak genetik faktörlerle sinerjik olarak birlikteliğinde neden olabilir. Tek başına PD ile pankreatit arasındaki nedensel ilişki tartışmalıdır. PD popülasyonda %5-10 olup; KP'li olgularda ise daha nadirdir. Ayrıca CFTR mutasyonu ile ilişkili pankreatitli hastalarda PD'nin sıklığı daha yüksek bildirilmiştir. PD'nin tek başına AP veya KP'ye neden olduğuna dair çok az kanıt vardır. Ancak genetik faktörlerle sinerjik olarak birlikte hareket edebilir veya pankreatit riskini artırmak için ek faktörler gerekebilir.

**Tropikal pankreatit** ekvator civarı ülkelerde ve Hindistan'ın güneyinde en önemli pankreatit nedenidir. Çoğunlukla 40 yaşından önce ortaya çıkar. Karın ağrısı, şiddetli malnutrisyon, endokrin ve ekzokrin yetmezlik ile ortaya çıkmaktadır. Çevresel tetikleyiciler, besinlerdeki toksik maddeler, protein kalori malnutrisyon etkisi ile olduğu düşünülmektedir. Etiyojisi tam bilinmemektedir. SPINK ve CFTR ile yakın ilişkili olduğu yönünde bulgular vardır.

## PATOGENEZ

Tetiği çeken etiyojolojik nedenin inflamasyona neden olması, glandüler atrofi, duktal değişiklikler ve fibrozis ile sonuçlanması sonucu ortaya çıktığı kabul görmüştür. Patogenezi heterojendir. Fakat AP ve KP'nin farklı hastalıklar olduğu kabul edilse de; birçok etiyojolojik neden ortak, ayrıca son zamanlarda kabul gören RAP'nin KP olarak da karşımıza çıktığını destekleyen yayınlar mevcuttur. KP'de neden ne olursa olsun ortak değişiklik; pankreas asiner/adacık hücrelerinde, pankreatik kanallarda ve sinirlerde gözlenen geri dönüşümsüz hasarlardır.

### Fizyopatolojisi tam bilinmiyor. Hipotezler var:

- **Duktal obstrüksiyon teorisi** (kalsiyum karbonat taşlarının artışına ve obstrüksiyona neden olan durum)
- **Oksidatif stres teorisi** (alkol gibi oksidatif stresi artıran, yıkıma neden olan etkenler)
- **Nekroz-fibrozis teorisi** (tekrarlayan AP atakları, nekroz ve fibrozis gelişimi)

Patofizyolojisi iki mekanizma ile ortaya çıkar. Birinci mekanizma; fonksiyonel ya da mekanik bir nedenin pankreatik bikarbonat sekresyonunu azltmasıdır. İkinci mekanizma; pankreas ekzokrin enzimlerin pankreas dokusu içinde erken aktivasyonudur.

Etiyolojik nedenlerin fonksiyonel ya da mekanik etkileri ile indüklenen inaktif prematür tripsinin aktivasyonu ve aktif tripsinin etkisi ile akut inflamasyon gelişimi; etiyolojik nedenin ve inflamasyonun devam etmesi sonucunda persistan stellat hücre aktivasyonu ile fibrozis süreci başlar. Toksik nedenler ve kemokinler ile immün yanıt indüklenir. İntraduktal bikarbonat sekresyonu artınca; kompanzasyon mekanizması bozulur ve asiner protein hipersekresyonu gelişir. Protein çökmesini, kalsifikasyon gelişimi ve protein taşları oluşması takip eder. Protein taşlarıda epitel hasarına neden olur. İnterstisyel yağ nekrozu ve hemoraji ortaya çıkar. Epitel hasarı, fibrozis ve striktürlerin gelişimi izler. Fibrozis, pankreas kanalında obstrüksiyona, Langerhans adacıklarının ve asinüslerin sayısında azalmaya ve pankreatik sekresyonda değişikliklere yol açar. Bu süreç sonunda pankreas kanalında darlıklar, dilatasyonlar, protein tıkaçları ve taşlar gelişebilir.

## KLİNİK

Sendrom olarak tanımlanmasının nedeni, inflamasyon ile başlayan ve ilerleyen, kliniğinde genellikle karın ağrısı, ekzokrin ve endokrin yetmezlik, sekonder pankreas kanseri gibi diğer komplikasyonların ortaya çıkması ve klinik özellikleriyle ilişkilidir. KP'li hastaların doğal seyri iyi tanımlanmıştır. Başlangıçta hastalar tekrarlayan AP ile gelebilir. Bu nedenle gerçek prevalansı da tam olarak bilinmemektedir. KP klinik olarak AP'ye çok benzediğinden ve değişik klinik prezentasyonlarla karşımıza çıktığından tanısı gecikmekte ve bazen de doğru tanı konulamamaktadır. Tanısı genellikle 35-55 yaşlar arasında konulur. İlerleyen dönemlerde ise KP klinik prezentasyonları üç tip olarak karşımıza çıkabilir. Bu klinik prezentasyonları aynı zamanda komplikasyonları da olup (Tablo 4); ekzokrin yetmezliğinin (özellikle osteopeni ve osteoporoz), pankreatojenik (Tip 3c) diyabetin ve ağrı tedavisine bağlı opioid bağımlılığının getirdiği metabolik sonuçlardır.

### Kronik Pankreatit Klinik Prezentasyonları

**1. Karın ağrısı:** En sık (%90) görülen semptom, en sık müdahale nedenidir ve yaşam kalitesi üzerinde en olumsuz etkilidir. Ağrı %67'si şiddetli ağrı, %53'ü sürekli ağrı ve %16'sı da hiç ağrısı

olmadığını bildirilmiştir. Yiyeceklerle pankreas salgısının uyarılması ile sıklıkla post-prandial ortaya çıkar. Ayrıca akut pankreatik inflamasyon, perinöral inflamasyon, intraduktal basınç artışı, pankreatik ana kanalında stenoz, Oddi sfinkter veya koledok stenozu, taş veya psödökiste bağlı pankreas kanalında basınç artışına neden olan durumlarda gelişebilir.

**2. Ekzokrin pankreas yetmezliği:** Hastaların %87 ekzokrin yetmezlik kadar gelişebilir. Pankreatik ekzokrin fonksiyonun %90'ı kaybedilene kadar pankreatik ekzokrin yetersizlik (PEY) ortaya çıkmaz. İlk bulgusu steatore olup malabsorbsiyon kliniği ile prezente olur.

- **Steatore:** Lipaz yetersizliği sonucunda meydana gelir. Başlangıçta gaitanın miktarı fazla, yağlı, kötü kokulu, yapışkan ve yıkama ile kolay gitmez. İleri evrede ise diyare görülür.
- **Kilo kaybı ve halsizlik:** Malabsorbsiyon nedenlidir.
- **Diyabet + Karbonhidrat İntoleransı:** İnsülin ve glukagon rezervi azaldığından diyabet ortaya çıkar. Karbonhidrat sindirim bozukluğuna bağlı şişkinlik ve gaz yakınması artmıştır.
- **Osteopeni/osteoporoz, Vitamin A, D, E, K, B<sub>12</sub> eksikliği**
- Deri altı yağ dokusu nekrozu ile gelişebilir.

**3. Endokrin pankreas yetmezliği:** Erken dönemde ekzokrin pankreatik doku ve fonksiyon bozukluğunu takiben endokrin parankim ve fonksiyonu kaybolur. Diabetes mellitus (Tip 3c DM) hastaların %50-80'sinde ortaya çıkabilir.

**Ağrı** KP'de en sık klinik problem ve yaşam kalitesini bozan semptom olup; tekrarlayan AP atakları sonucunda %90 sıklıkta ortaya çıkar. Yemekten 15-30 dk sonra başlar ve artarak devam eder. Epigastrium ve sol üst kadranda, sırtta yayılır, öne doğru eğilmekle hafifler, bulantı ve kusma eşlik edebilir. Şiddetli ağrı iştahı ve yiyecek alımını kısıtlar; anoreksiya, kilo kaybı ve malnütrisyon nedenidir. Hastaların çoğuna medikal tedavi gereklidir. İnatçı ağrı en sık hastaneye yatış ve cerrahi

**Tablo 4. Kronik pankreatit komplikasyonları**

Komplikasyonları	İnsidans (%)
Akut pankreatit	Tekrarlayan
Kronik ağrı	80-90
Osteopoz veya osteopeni	65
Diabetes mellitus	>40
Kilo kaybı	>40
Psödökist	25-30
Pankreas kanseri	15-40
Malabsorbsiyon ve steatore	10-15
Safra kanalı, duodenal veya gastrik obstrüksiyon	5-10
Pankreatik asit veya pleural effüzyon	<10
Psödoanevrizma, özellikle splenik arter	<1
Splenik veya portal ven trombozu	<1
Vitamin eksikliği (A, D, E, K ve B <sub>12</sub> )	Nadir

prosedür nedenidir. Fizik muayenede AP yok iken belirgin ve spesifik fizik muayene bulgusu olmayıp; sadece hafif epigastrik hassasiyet bulunabilir. Pankreatik yetersizlik ortaya çıktığında hastaların bazılarında ağrı spontan olarak ortadan kalkar ve buna pankreatik tükenme "pankreatik burn-out" teorisi denir. Hastaların %10-20'si ağrı olmadan ekzokrin yetersizlik tablosu kliniği ile gelebilir. Ekzokrin yetersizlikte yağın yetersiz sindirimi nedeniyle yağlı veya yüzen dışkı olabilir, ancak sık veya sulu diyare olmayabilir.

## TANI

Kronik alkolik alanlarda anamnezden dolayı; tanı kolaydır. Kesin KP tanısı sıklıkla görüntüleme ve pankreas fonksiyon testleri ile tanı konur. Biyopsi altın standart olmasına rağmen, nadir olarak kullanılmaktadır. Pankreas kalsifikasyonu, atrofi ve genişlemiş veya düzensiz pankreas kanalı ile birlikte ilerlemiş olgularda tanı genellikle görüntüleme ile konulabilir. KP tanısı genellikle BT veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi (MRCP) ile yapılır. Erken evre KP'de ise tanı zordur; bu durumda en iyi tanı metodu görüntüleme endoskopik ultrasonografi (EUS) ve ek olarak pankreas fonksiyon testleridir. KP ileri evrelerinde ise tanı klinik bulgular, görüntüleme ve laboratuvar yöntemleriyle konulmaktadır. Her test hasta açısından riskleri ve yararları göz önüne alınarak değerlendirilmelidir. Malabsorpsiyon bulguları, steatore, DM bulguları klinik prezentasyonda olan olgularda görüntüleme ile bulguların saptanması tanı koydurur. Erken evrede ise spesifik bir tanı testi yoktur. Hatta KP ilerledikçe, amilaz veya lipaz seviyeleri ağrı ile yükselmeyebilir. KP tanısında değişik birçok testten yararlanılsa da tanısal değeri yüksek bir test yoktur.

## RADYOLOJİ

**Direkt batın grafisi:** Olguların %30'unda pankreasta kalsifikasyonlar vardır. İleri hastalarda ise sıklıkla diffüz pankreas kalsifikasyonu olup; tanıda oldukça spesifiktir (Resim 1).

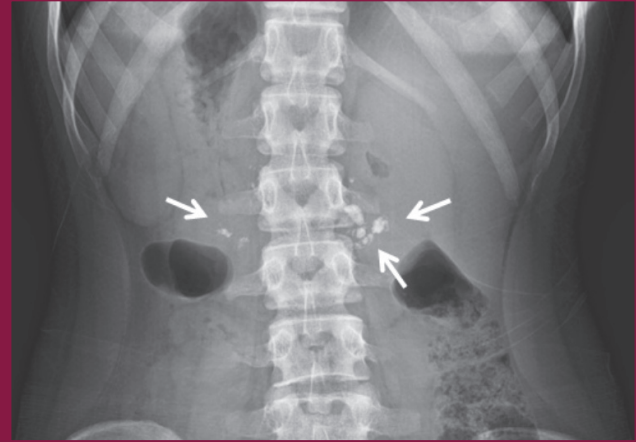
**Ultrasonografi:** İlk yapılacak görüntüleme olup, oldukça faydalıdır. Safra kesesi, safra yolları, pankreas kaynaklı etioloji ve batın hakkında bilgi verir. Parankimde kalsifikasyonlar, nekroz, apse, psödokist, kanal değişikliği gibi bulgular ile tanıda yardımcıdır.

**Kontrastlı dinamik BT:** Pankreas küçük, kenarları düzensiz ve atrofiktir. Ayrıca trombüs, damarsal patolojiler ve KP komplikasyonların tanısında oldukça faydalıdır. Kalsifikasyonları daha iyi göstermesi, duyarlılığı %75-90, özgüllüğü >%85 olması nedeniyle tanıda MR'den üstündür. Tanıda bu nedene sıklıkla kullanılmaktadır (Resim 2a ve 2b).

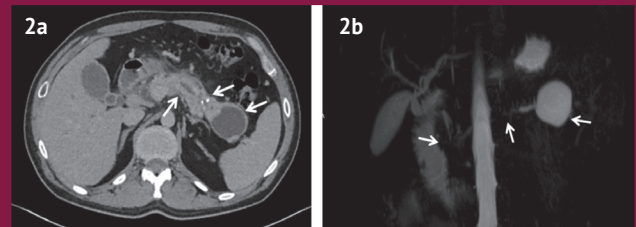
**Manyetik Rezonans:** MRCP kolay yapılabilmesi nedeniyle tanıda sık kullanılır. Pankreatik kalsifikasyonlar ve pankreatik duktal dilatasyon hastaların ~%60'ında mevcut olabilir. Bu da KP'nin

kardinal görüntüleme bulgusu olduğundan tanıda çok önemlidir (Resim 3a ve 3b).

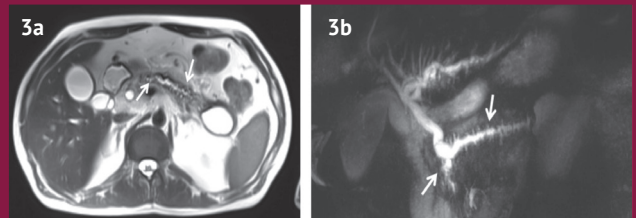
**EUS:** Ana kanal dilatasyonu, küçük kistler ve pankreas parankim değişiklikleri gözlenebilir. Erken evrede dahi tanı koymada yardımcıdır.



**Resim 1.** Pankreatik kanal baş ve kuyrukta intrapankreatik kalsifik kalküler imajlar



**Resim 2. 2a)** BT'de ana pankreatik kanal düzensiz ve segmental geniş, peripankreatik yağlı doku kirli. Kuyrukta psödokist ve intra/perikanaliküler kalsifik/kalküler imajlar **2b)** MRCP'de ana pankreatik kanalda düzensiz ve bölgesel genişleme, kuyrukta psödokist; koledokta dolgunluk ve distalde düzensizlik



**Resim 3. 3a)** ve **3b)** Aksiyal T2A ve koronal MRCP sekanslarında koledokta ve ana pankreatik kanalda belirgin dilatasyon, distalinde yer yer daralmalar ve pankreatik kanal yan dallarında belirginleşme izlenmektedir

**NOT:** Resimler kendi arşivimizdendir. Dr. Aliye SOYLU



### Endoskopik retrograd kolanjiyo pankreatografi (ERCP):

KP tanısında en duyarlı görüntüleme yöntemidir. Pankreas kanalındaki genişleme, darlık, tıkanma, kist ve taşların varlığını ortaya çıkarır. Ana pankreatik kanal ve yan dallarda düzensizliklerin, darlıkların ve dilatasyonların gösterilmesi KP göstergesidir. Aspire edilen pankreas sıvısında enzim tayini ve sitolojik çalışmaların yapılabilmesi ayrıca tedavisel yaklaşım ile oldukça faydalıdır. İşlemin %2-5 komplikasyonu olabilir. Mortalitesi %0,1-0,5'tir.

### LABORATUVAR BULGULARI

Başlangıçta yapılan rutin laboratuvar testleri KP tanısı için bilgi vermez. Aktif inflamasyon yok ise lökositoz görülmez. Fakat lökositoz var ise KP üzerine eklenmiş enfeksiyon, apse gibi komplikasyonlar için uyarıcı olabilir. KP'de amilaz ve lipaz normaldir veya hafif yüksektir. Pankreasa ait testlerden amilaz ve lipaz yüksekliği KP üzerine eklenmiş AP atağını, pankreatik kanalda striktür/taş, pankreatik fistül, psödokist gibi komplike durumları düşündürülebilir. Yine pankreas kanseri, koledok distalinde darlıklar gibi komplikasyonlara bağlı kolestaz enzimleri hafif artabilir. Karaciğer fonksiyon testleri alkalen fosfataz (ALP), gama glutamil transferaz (GGT), bilirübinlerde yükselme ve hiperglisemi olabilir. Malbsorpsiyon ve steatoreye bağlı; albümin, kalsiyum, A, D, E, K, Vit-B<sub>12</sub> eksikliği olabilir. Gaita nötral yağ damlacıkları çıkabilir. Sindirim bozukluğunu ve steatoreyi gösterecek testler kesin tanı için kullanılabilir.

#### Pankreas foksiyon testleri direkt ve indirekt olarak ölçülür.

**Direkt testler:** Direkt hormonal stimülasyon testleri, KP teşhisinde en duyarlı tanı yöntemidir. Sekretin ile stimülasyon sonrası bikarbonat konsantrasyonunun hesaplanması ile KP değerlendirilir. Duyarlılığı %67, özgüllüğü %90'dır.

**İndirekt testler:** Oral alınan substratların pankreas tarafından yıkılan metabolitlerin ölçümü ile yapılır. Pankreatik enzimlerin kan veya dışkıda ölçüm prensibine dayanır. Serum tripsinojeni pankreas fonksiyonunun kabaca gösterir. Serum tripsinojen <20 ng/mL altında olması ileri KP gösterir. Ayrıca KP gaitada Fekal elastaz <200 ug azdır.

#### Bu testler:

- **Gaita mikroskopisi:** Gaitada sindirilmemiş et liflerinin bulunması KP belirtisidir.
- **Gaita mikroskopisinde yağ tayini:** Sudan III nötral yağ boyası ile boyanır. Eğer küçük büyütme ile her sahada 6'dan fazla yağ küreciği saptanırsa steatore lehinedir.
- **Feçeste kantitatif yağ tayini:** Pankreatik lipaz kapasitesinin %90 fazla azalması ile yağ emilimi bozulur. Yetmiş iki saatlik süre ile özel diyet sonrası gaitada yağ tayini yapılır. Yağ günde >7 gr'dan sonra fazla ise steatorenin varlığı ve kronik pankreatit lehinedir.

### AYIRICI TANI

Batın içi birçok akut hastalık benzer klinik tablo ile gelebilir. Akut ve kronik seyirli batın içi birçok hastalık ile ayırıcı tanıya girmektedir. Kolesistit, koledokolitiazis, kolanjit, penetran veya perfore ülser, diyabetik ketoasidoz, akut hepatit, akut intestinal obstrüksiyon, mezenter iskemi/infarktüs, renal kolik, akut apandisit, miyokard enfarktüsü, pnömoni, dalak rüptürü, ektopik gebelik, peritonit, kilo kaybı, vb. gibi hastalıklar ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Genel anlamıyla tetkiklere rağmen etiyojisi saptanamayan akut veya kronik karın ağrısı olan hastalarda KP düşünülmelidir.

### TEDAVİ

KP'nin genel tedavi yaklaşımı ve tedavi hedefleri ağrının kontrolü, ağrıyı artıracak nedenlerin ortadan kaldırılması, sigara ve alkol tüketimini bırakma desteği, beslenme, vitamin, mineral, pankreas enzimi eksikliklerinin replasmanı ve komplikasyonların tedavisidir.

KP'nin genel tedavi yaklaşımı medikal, endoskopik ve cerrahidir.

**1.** Alkol ve sigara bırakılması, hasta eğitimi, alkol ve tütün yoksunluğu danışmanlık tedavi yaklaşımı ilk basamaktır. Alkol ve tütünün bırakılması KP'nin ilerlemesini geciktirir ve pankreas karsinomu görülme olasılığını azaltır.

**2.** Ağrı tedavisi için multidisipliner bir ekip yaklaşımı gereklidir. Karın ağrısı ile başvuran KP'li bir hastada tedaviye başlamadan önce, semptomların aslında KP'ye bağlı olduğunu, komplikasyonlardan dolayı mı olduğunu ve alternatif bir etiyojoloji olup olmadığını doğrulamak gerekir. Bu nedenle tedavi planlanır iken alternatif ağrı nedenlerini dışlamak için BT veya MRG çekilmelidir.

Asetaminofen veya non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ilk seçenektir. Bu ilaçların yetmezliği durumunda ise narkotik analjeziklere ihtiyaç siktir. Narkotik ajanlarda ilaç bağımlılığı (%10-30) sık geliştiği için; Tradamol ilk kullanılacak ilaçtır. Ayrıca opioidleri kullanılmadan önce ağrı eşliğini artıran selektif serotonin geri alım inhibitörleri, trisiklik antidepressanlar ve pregabalin gibi ilaçların kullanılması önerilmektedir. Antioksidanların (A, C, E vitaminleri, selenyum, metiyonin ve beta karoten dahil) sistemik oksidatif stresi ve dokudaki iskemiye azaltarak ağrı skalasını düşürdüğünden dolayı; kullanımı önerilmektedir. Medikal tedaviye yanıt alınmadığı durumlarda Çölyak trunkus blokajı uygulanabilir. Ağrı tedavisi sürecinde hastalar sık görülmeli ve hedefin ağrının tamamen yokluğu yerine ağrı kontrolü olduğu konusu vurgulanmalıdır.

**3.** Ağrıyı artırmayan diyet ayarlaması ve eksikleri takviye etmek önemlidir. Az yağlı yemekler, küçük öğünler tüketmeleri ve dehidratasyondan kaçınılmalıdır.

- Sık ve az yemek (2500-3500 kkal)
- Yağdan fakir diyet: <60 gr/gün (540 kkal)
- Ciddi steatorede orta zincirli trigliserit 80-120 gr/gün (1200-1600 kkal)
- Protein: 80-120 gr/gün (320-480 kkal)
- Karbonhidrat: 300-400 gr/gün (1200-1600 kkal)

4. İleri dönemde Vit-B<sub>12</sub>, yağda eriyen vitaminler (ADEK) verilebilir. Vitamin takviyesi genellikle gereklidir. Özellikle D vitamini ve kalsiyum desteği mutlaka yapılmalıdır. Genellikle E vitamini 200 IU, C vitamini 500 mg, beta-karoten 5000 IU, selenyum 500 mcg ve metionin 1000 mg kombinasyonu oksidatif stresi azaltmak için kullanılır.

5. Ekzokrin pankreas yetmezliği olan hastalarda pankreatik enzimler öğünlerde (20.000- 40.000 Ü lipaz) yemek başlangıcında verilir. Pankreatik enzim takviyesi için makul bir başlangıç dozu ve ara öğünlerde de bu miktarın yarısı verilir. KP'nin geç belirtisi ekzokrin pankreas yetmezliğine bağlı steatore, ishal ve kramplara bağlı karın ağrısı enzim replasmanı ile kontrol altına alınabilir. Tedaviye refrakter olgularda enzim replasmanı ile gastrik asit süpresyonu için proton pompa inhibitörleri (PPI) ile kombine edilmelidir. Somatostatin analogu okterotid pankreas enzim salımını ve kolesistokinin (CCK) salınımını düşürmektedir. Pankreas enzim mekanizması ile aynı yollardan ağrıyı düşürmektedir. Enzim takviyesinin etkinliği genellikle klinik olarak dışkı kıvamında iyileşme, dışkıda görünür yağ kaybı, yağda çözünen vitamin düzeylerinde iyileşme ve kas gücü ve vücut ağırlığında artış ile ölçülür.

6. PPI veya H<sub>2</sub> reseptör blokerleri gastrik asidin baskılanması için verilir. Özellikle enterik kaplı olmayan pankreatik enzimler verilecek ise lipazın asit ile denatürasyonunu önlemek için PPI eklenmelidir.

7. DM'de kan şekeri regülasyonu yapılmalıdır. KP'li hastalarda endokrin yetmezliğe bağlı Tip 2 diyabet olabilir. Aynı zamanda KP'ten pankreas adacıklarının yok olması sonucunda Tip 3c diyabet gelişir. Tip 3c diyabet insülin kaybının yanı sıra diğer kan şekeri düzenleyici hormonların (glukagon, pankreatik polipeptid) kaybı ile karakterizedir. Bu nedenle de tedavide

hipoglisemi gelişme riski yüksektir. Bu hastalarda sekonder PK gelişme riski olduğundan antidiyabetik olarak Metformin tercih edilir.

8. Obstrüksiyon tedavisi seçilmiş hastalarda endoskopik veya cerrahi yaklaşım ile yapılır. Genelde KP'nin lokal komplikasyonları sonucunda gelişen striktürel değişikliklerdir. Striktürel komplikasyonların tedavisinde endoskopik, radyolojik veya cerrahi tedavi uygulanabilir. Lokal komplikasyonlarda morbidite ve mortalitesinin yüksek olması nedeniyle diğer tedavi seçeneklerinin yetersizliği durumunda cerrahi uygulanmaktadır.

## PROGNOZ

Kronik ağrı kaynaklı yaşam kalitesi oldukça düşüktür. Genel olarak mortalite çoğunlukla sigara içimi, amfizem, akciğer kanseri, alkol, pankreatik karsinoma ve post operatif nedenlere bağlıdır. Alkolik KP hastalarında prognoz nonalkoliklere göre daha kötüdür. KP'de en yaygın ölüm nedenleri arasında kanser (%22-23), kardiyovasküler hastalık (%12-21) ve sindirim sistemi hastalıkları (%15-23) bildirilmiştir. Yaşam beklentisi 10 yıllık %70, 20 yıllık %45'tir. Sonuç olarak KP klinik gidişi medikal tedavi ile durdurulamayan, çok yönü ile tedaviye yanıtız, özellikle de refrakter ağrı problemi çözümsüz kalan, lokal komplikasyonları ile komplike olan progresif hastalıktır. Bu problemlere multi-disipliner yaklaşım gerekmektedir. Son zamanlarda tanı imkanlarının, özellikle gelişebilecek komplikasyonlar açısından takip ve yönetim bilincinin artması ile morbidite, kısmen de mortalitesi azalmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Hart PA, Conwell DL. Chronic Pancreatitis: Managing a Difficult Disease. Am J Gastroenterol. 2020;115:49-55.
2. Dominguez-Munoz JE, Drewes AM, Lindkvist B, Ewald N, Czako L, Rosendahl J, et al. HaPanEU/UEG Working Group. Recommendations from the United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis. Pancreatolgy. 2018;18:847-854.
3. Barry K. Chronic Pancreatitis: Diagnosis and Treatment. Am Fam Physician. 2018;97:385-393.
4. Singh VK, Yadav D, Garg PK. Diagnosis and Management of Chronic Pancreatitis: A Review. JAMA. 2019;24:322.



# HEMOKROMATOZİS

Prof. Dr. Fatih Güzelbulut

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

## 1- Giriş ve Tanım

Hemokromatozis vücutta demir birikimi ile karakterize bir sendromdur. Demir çeşitli organ ve dokularda birikerek hücre hasarına neden olmaktadır. Karaciğer, ince bağırsaklardan emilen demirin esas alıcısı olduğu için semptomatik hemokromatoziste her zaman etkilenir.

Hemokromatozis 2 tiptir:

- Hereditör hemokromatozis
- Sekonder hemokromatozis

## 2- Epidemiyoloji

Hereditör hemokromatozis beyaz ırkta en sık görülen genetik bozukluktur. En sık görüldüğü Kuzey Avrupa'da prevalansı 1/220-250'dir.

## 3-Etiyoloji ve Patogenez

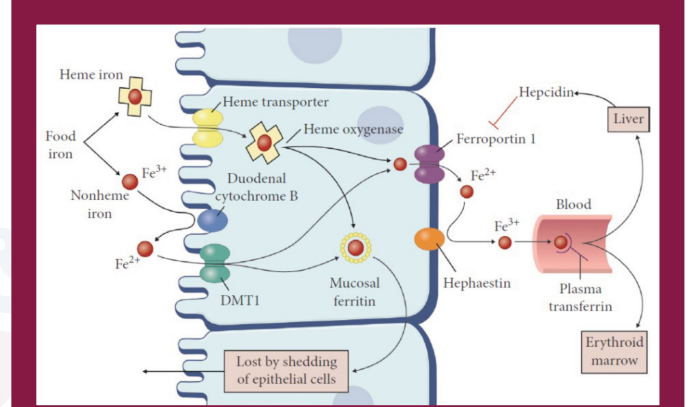
**I- Normal demir metabolizması:** Diyet ile alınan demir, iyonik demir veya hem formundadır. Diyet ile alınan demirin tamamına yakını duodenumdan absorbe olur. Demirin absorpsiyonu 2 aşamada gerçekleşir (Şekil 1):

**1-Apikal membrandan enterosite alım:** İyonik demirin apikal membrandan emilimi için ferrik demir ( $Fe^{3+}$ ), ferröz demire ( $Fe^{2+}$ ) dönüşmelidir. Bunu apikal membranda bulunan ferrik redüktaz enzimi sağlar. Ferröz demir, apikal membrandaki divalent metal transporter-1 (DMT-1) ile enterosit içine alınır. Hem formundaki demir ise apikal membrandaki hem de transporter ile enterosit içine alınır.

Enterositlere geçen demir, bazolateral membrandan kana geçer veya ferritin şeklinde enterositlerde depolanarak dökülen enterositlerle birlikte dışı ile atılır.

**2-Bazolateral membrandan plazmaya geçiş:** Enterositlerdeki demirin bazolateral membrandan plazmaya geçmesi için ferröz demir ( $Fe^{2+}$ ), ferrik demire ( $Fe^{3+}$ ) dönüşmelidir. Bunu feroksidad (hephaestin) enzimi sağlar. Enterositlerdeki demir, bazolateral membrandan plazmaya ferroportin adlı taşıyıcı ile geçer. Plazmaya geçen demir, transferrine bağlanarak taşınır.

Demir homeostazını vücudun demir ihtiyacı ile intestinal absorpsiyon arasındaki denge belirler. Demir emiliminde



**Şekil 1.** İntestinal demir absorpsiyonu (Milman NT. A Review of Nutrients and Compounds, Which Promote or Inhibit Intestinal Iron Absorption: Making a Platform for Dietary Measures That Can Reduce Iron Uptake in Patients with Genetic Haemochromatosis. J Nutr Metab 2020;2020:7373498.)

hız kısıtlayıcı basamak, bazolateral membrandan plazmaya geçiştir.

Demir homeostazını düzenleyen başlıca hormon, hepsidin'dir. Hepsidin karaciğerde sentezlenir. Ferroportin'e bağlanarak internalize eder. Böylece intestinal demir absorpsiyonunu ve makrofajlardan demir mobilizasyonunu inhibe eder.

Vücutta demir fazlalığı ve inflamasyon, hepsidin sentezini artırarak demir absorpsiyonunu azaltırken; demir eksikliği, hipoksi ve artmış eritropoiez, hepsidin sentezini azaltarak demir absorpsiyonunu artırır.

HFE, hemojuvelin ve transferrin reseptör-2 de hepsidin sentezini artırarak demir absorpsiyonunu azaltır (Şekil 2a).

**II-Hemokromatozisin patogenezini:** Duodenumdan demir absorpsiyonunu sağlayan veya kontrol eden proteinlerin genetik olarak eksikliği sonucu demir absorpsiyonu kontrol edilemediğinde vücutta demir birikerek hereditör hemokromatozis meydana gelir. Hereditör hemokromatozis, başlıca 2 tiptir:

1-HFE ilişkili hereditör hemokromatozis (Tip 1)

-C282Y homozigot

-C282Y/H63D compound heterozigot

2-HFE dışı hereditör hemokromatozis

- Hemojuvelin mutasyonu (Tip 2A)
- Hepsidin mutasyonu (Tip 2B)
- Transferrin reseptör-2 mutasyonu (Tip 3)
- Ferroportin mutasyonu (Tip 4)

Duodenumdan demir absorpsiyonunu sağlayan ferroportin proteininin fonksiyon artışına neden olan mutasyonlar veya ferroportine bağlanarak demir absorpsiyonunu azaltan HFE, hemojuvelin, hepsidin ve transferrin reseptör-2'de azalmaya neden olan mutasyonlar sonucu intestinal demir absorpsiyonu kontrol edilemez ve herediter hemokromatozis meydana gelir. Sözkonusu mutasyonlar sonucu makrofajlarda bulunan demir de plazmaya geçer (Şekil 2b).

Herediter hemokromatozisin en sık formu, HFE ilişkili hemokromatozistir (Tip 1) (%85-90). HFE ilişkili hemokromatozisin %90'ında C282Y heterozigot mutasyonu ve %10'unda C282Y/H63D compound mutasyonu vardır.

Herediter hemokromatozisin %10-15'i HFE dışı herediter hemokromatozistir. Bunlardan hemojuvelin (tip 2A) ve hepsidin (tip2B) mutasyonuna bağlı herediter hemokromatozis hızlı demir birikimi ile karakterizedir ve daha erken yaşta ortaya çıkar (juvenil hemokromatozis).

Sekonder hemokromatozis, herediter hemokromatozis dışı nedenlere bağlı artmış demir absorpsiyonudur. Kronik anemi (inefektif eritropoiez), parenteral demir tedavisi ve kronik karaciğer hastalığı nedeni ile intestinal demir emilimi artmıştır. Sekonder hemokromatozis nedenleri:

**a-Kronik anemi:** Talasemi majör, sideroblastik anemi, kronik hemolitik anemi, aplastik anemi, piruvat kinaz eksikliği, pridoksin eksikliği anemisi vb.

**b-Parenteral demir tedavisi:** Eritrosit transfüzyonu, demir enjeksiyonu, uzun dönem hemodiyaliz vb.

**c-Kronik karaciğer hastalığı:** Porfiria kutanea tarda, kronik hepatit B ve C, alkolik karaciğer hastalığı, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, portokaval şant vb.

**d-İnsülin direnci:** Kronik anemi (inefektif eritropoiez) ile ilişkili hemokromatoziste demir birikimi parankimal iken, parenteral demir tedavisine bağlı hemokromatoziste demir birikimi başlangıçta retiküloendotelial sistemdedir. Sürekli eritrosit transfüzyonu ihtiyacı olan kronik anemide ise demir birikimi hem parankimal hem de retiküloendotelial sistemdedir.

#### 4-Patoloji

Herediter hemokromatozis tanısı konan hastada serum ferritin >1,000 ng/mL ise veya karaciğer enzimleri yüksek ise karaciğer biopsisi yapılmalıdır. Karaciğer biopsisinde demir birikimi, Perls' Prusya mavisi ile boyama yapılarak gösterilir. Herediter hemokromatoziste demir birikimi tipik olarak periportal hepatositlerdeir. Kupfer hücrelerinde ise demir görülmez. Demir birikimi arttıkça tüm lobülde demir birikimi görülür. Ayrıca Kupfer hücrelerinde biliyer epitel hücrelerinde de demir birikimi görülür.

#### 5-Klinik

Herediter hemokromatozisli hastaların çoğu asemptomatiktir. Hastalar genellikle aile taraması esnasında veya rutin kan tetkiklerinde saptanır. Semptomatik hastalar genellikle 40-50 yaşındadır. Kadınlarda menstrüasyon ve gebelik gibi nedenlerle sürekli olarak kan kaybı ve demir ihtiyacı olduğu için semptomatik hastalık daha az görülür.

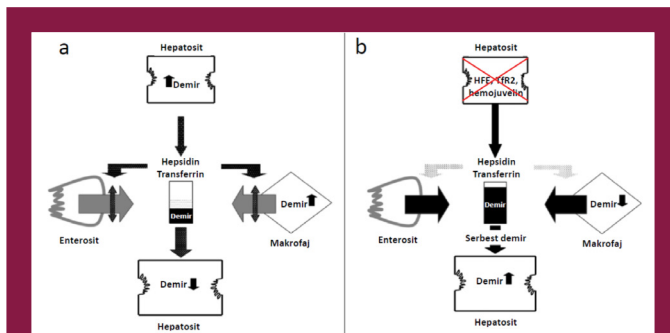
Hemokromatoziste akut hepatit veya akut karaciğer yetmezliği gelişmez. Hastalık kronik hepatit veya siroz tablosu ile ortaya çıkar.

En sık görülen semptom ve bulgular:

- Halsizlik, letarji
- Artropati: Tipik olarak 2. ve 3. metakarpofalangeal eklemlerde
- Karın ağrısı: Karaciğer kapsülünde distansiyona bağlı
- Hepatomegali
- Libido kaybı, impotans: Testiküler yetmezlik, hipofiz tutulumu
- Diabetes mellitus: Pankreas tutulumuna bağlı. Genellikle sirozlu hastalarda
- Kardiyomyopati, disritmi, konjestif kalp yetmezliği
- Deride pigmentasyon
- Vibrio vulnificus*, *Listeria monocytogenes*, *Yersinia enterocolitica* ve *Yersinia pseudotuberculosis* enfeksiyon sıklığında artış
- Sirozlu hastalarda splenomegali, asit, periferik ödem, ikter

#### 6-Radyoloji

Spesifik radyolojik bulgusu yoktur. Ancak MR'da artmış demir birikimine bağlı olarak karaciğer parlak görülebilir. Erken dönemde görüntüleme bulguları normal olabilir. Ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) gibi görüntüleme tetkiklerinde karaciğer heterojen görünümde



**Şekil 2.** Demir metabolizmasının kontrolü. **a)** Normal, **b)** Hemokromatozis (Deugnier Y, Brissot P, Loréal O. Iron and the liver: update 2008. J Hepatol 2008;48(Suppl 1):S113-S123.)

olabilir. Sirozlu hastalarda karaciğer konturlarında düzensizlik ve nodüler görünüm, kaudat sol hipertrofisi, sağ/sol lob oranında azalma ve portal hipertansiyona bağlı splenomegali, portal ven çapında artma, portosistemik kollateraller ve asit görülebilir.

## 7-Laboratuvar Bulguları

Hemokromatoziste en erken laboratuvar bulgusu, artmış transferrin satürasyonudur (TS >%45). Herediter hemokromatozis tanısı için transferrin satürasyonunda artış, ferritinden daha hassastır. Erken dönemde ferritin normal olabilir. Daha sonra ferritin düzeyi yükselir.

Transferrin satürasyonu = [(Serum demir/Total demir bağlama kapasitesi) x 100].

Ferritin, hemokromatozisten başka kronik viral hepatitler, alkolik karaciğer hastalığı, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, maligniteler ve sistemik inflamatuvar hastalıklarda da yüksek olabilir. Transferrin satürasyonu normal iken ferritin düzeyi yüksek ise herediter hemokromatozis dışlanabilir.

Transferrin satürasyonu >%45 olan hastalarda herediter hemokromatozis açısından genetik testler yapılmalıdır.

Erken dönemde transferrin satürasyonu ve ferritin düzeyleri yüksek olmasına rağmen karaciğer fonksiyon testleri normal olabilir. Vücutta demir birikimi arttıkça karaciğer hasarı meydana gelir ve karaciğer fonksiyon testlerinde anormallikler gelişir. Ferritin konsantrasyonu <1,000 ng/mL'nin altında olanlarda genellikle karaciğer hasarı görülmez.

Hemokromatoziste AST ve ALT düzeyleri hafif yüksektir. Sirozlu hastalarda AST ve ALT yüksekliği ile birlikte hipoalbuminemi, protrombin zamanı ve INR'de uzama, portal hipertansiyona bağlı trombositopeni ve pansitopeni görülebilir.

## 8-Ayırıcı Tanı

- Kronik viral hepatitler
- Otoimmün hepatit
- Wilson hastalığı
- Non-alkolik steatohepatit (NASH)
- Subaküt veya kronik Budd-Chiari sendromu

## 9-Tedavi ve Prognoz

Hemokromatoziste tedavinin amacı, fazla demirin vücuttan uzaklaştırılmasıdır. Herediter hemokromatoziste başlıca tedavi,

flebotomidir. 1 ünite flebotomi (500 mL) ile vücuttan 200-250 mg demir uzaklaştırılır.

Haftada 1 ünite flebotomi genellikle tolere edilir. Genç hastalarda haftada 2-3 ünite flebotomi yapılabilir. Yaşlı hastalar ve anemisi olanlar ise haftada 1/2 ünite flebotomiye tolere edebilir.

Flebotomi yapılırken hematokrit >%37 olmalıdır.

Fazla demir vücuttan atılana kadar flebotomiye devam edilmelidir. Ferritin <50 ng/mL ve transferrin satürasyonu <%50 olması, vücuttaki fazla demirin atıldığını gösterir. Bundan sonra demirin tekrar birikmesini engellemek için 2-3 ayda 1 ünite olacak şekilde idame flebotomi yapılmalıdır.

Kalp tutulumu olanlarda veya flebotomiye tolere edemeyenlerde deferoxamine kullanılabilir. Deferoxamine 20-50 mg/kg/gün, haftada 5 gün boyunca sürekli subkütan enfüzyon ile uygulanır. Flebotomi ideal olarak hepatik fibrozis ve siroz gelişmeden önce yapılmalıdır. Bu durumda beklenen yaşam süresi sağlıklı popülasyon ile aynıdır. Siroz ve diabetes mellitus gelişenlerde beklenen yaşam süresi kısalmıştır. Hepatoselüler kanser riski özellikle siroz gelişenlerde artmıştır.

Flebotomi ile karaciğer enzimleri normale gelir. Siroz gelişme riski azalır. Ancak siroz genellikle gerilemez. Hepatoselüler kanser riski azalır, ancak kaybolmaz. Diabetes mellitus regülasyonu kolaylaşır. Artrit ve hipogonadizm düzelmez.

## KAYNAKLAR

1. Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, Powell LW, Tavill AS. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011;54:328-343.
2. Milman NT. A Review of Nutrients and Compounds, Which Promote or Inhibit Intestinal Iron Absorption: Making a Platform for Dietary Measures That Can Reduce Iron Uptake in Patients with Genetic Haemochromatosis. *J Nutr Metab* 2020;2020:7373498.
3. Bacon BR, Britton RS. Hemochromatosis. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology/Diagnosis/Management*. Philadelphia, PA: Saunders El Sevier, 2010:1239-1247.
4. Deugnier Y, Brissot P, Loréal O. Iron and the liver: update 2008. *J Hepatol* 2008;48(Suppl 1):S113-S123.
5. European Association For The Study Of The Liver. *EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis*. *J Hepatol* 2010;53:3-22.

# WILSON HASTALIĞI

Prof. Dr. Fatih Güzelbulut

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

## GİRİŞ VE TANIM

Wilson hastalığı ilk olarak 1912 yılında nörolojik disfonksiyon, kronik karaciğer hastalığı ve kornea hastalığı ile karakterize, progresif ve ölümcül, ailesel bir hastalık olarak tanımlanmıştır.

Wilson hastalığı, bakırın karaciğerden atılımının yetersizliğine bağlı olarak karaciğer, beyin, böbrekler ve korneada birikimi sonucu gelişir. Otozomal resesif geçişlidir.

## EPİDEMİYOLOJİ

Wilson hastalığının insidansı, 1/30.000'dir. Kadın ve erkeklerde benzer sıklıkta görülür.

## ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

I. Normal bakır metabolizması: Diyet ile alınan bakır ince bağırsaklarda absorbe olur. Absorbe olan bakır serumda albümine bağlanarak taşınır. Albümine bağlanan bakırın az bir kısmı lizil oksidaz, süperoksit dismutaz, sitokrom oksidaz, tirozinaz ve dopamine β-monooksijenaz gibi esansiyel enzimler tarafından kullanılır. Albümine bağlanan bakırın çoğu karaciğere taşınır.

Hepatosit ve diğer hücrelere giren bakır, sitoplazmada bulunan şaperon adlı proteinlere bağlanır. Şaperonlar bakırı spesifik hedef moleküle taşır. Bunlardan ATOX1, bakırı ATP7B (Wilson ATPaz) adlı proteine taşır (Şekil 1). ATP7B'nin başlıca 2 görevi vardır:

- Bakırı aposeruloplazmine taşır. Aposeruloplazmin ile birleşen bakır, seruloplazmini oluşturur.
- Fazla bakırın safra ile atılmasını sağlar (Şekil 1).

Plazmadaki bakırın %90'ından fazlası seruloplazmin içerisindedir. Normal serum seruloplazmin konsantrasyonu, 20-40 mg/dL'dir.

II. Wilson hastalığının patogenezi: Wilson hastalığı, ATP7B geninde mutasyon sonucu gelişir. ATP7B eksikliği sonucu olarak:

- Bakırın aposeruloplazmine taşınması ve seruloplazmin sentezi bozulur.
- Bakırın safra ile atılımı bozulur.

Karaciğerden atılımı bozulan bakır, hepatositlerde birikerek hepatosit hasarına neden olur. Hepatositlerde biriken fazla

bakır dolaşıma geçer. Dolaşıma geçtikten sonra beyin, böbrek ve kornea başta olmak üzere vücuttaki tüm organ ve dokularda birikir (Şekil 2).

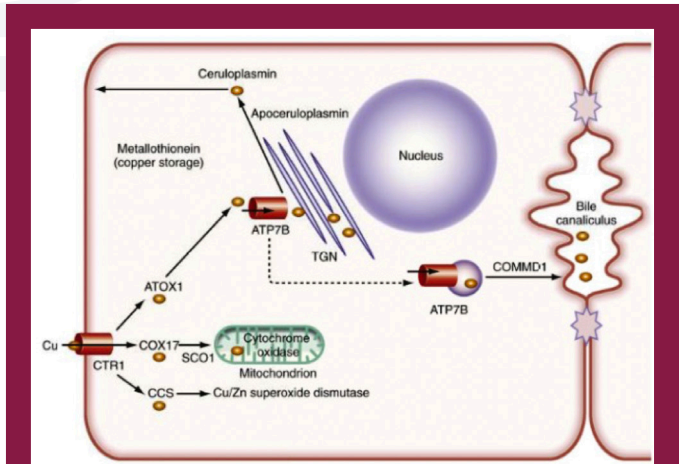
## PATOLOJİ

Wilson hastalığında en erken histopatolojik bulgular karaciğerde görülür. Erken dönemde hepatositlerdeki bakır, metallothioneine bağlı olduğu için gösterilemeyebilir. Ancak metallothioneinin taşıma kapasitesini geçen bakır lizozomlarda birikir. Rubeanic asit ve orcein gibi spesifik boyalar ile lizozomlarda biriken bakır ve bakır bağlayıcı protein gösterilebilir. Erken dönemde karaciğerde bakır birikimi diffüz iken, siroz gelişenlerde yamalı olabilir.

Erken dönemde karaciğerdeki histopatolojik bulgular hepatosteatoz, glikojene nükleus, fokal nekroz ve apoptotik cisimciklerdir. Zamanla portal inflamasyon ve fibrozis, periportal hepatositlerde şişme ve nekroz gelişir. İleri dönemde siroza ilerler. Akut karaciğer yetmezliği olanlarda ileri fibrozis zemininde şiddetli hepatoselüler nekroz görülür.

## KLİNİK

Wilson hastalığı her yaşta ortaya çıkabilir. Ancak en sık 5-35 yaşta ortaya çıkar.



Şekil 1. Normal bakır metabolizması (1)



Wilson hastalığında klinik bulgular çok değişkenlik gösterir. En sık karaciğer hastalığı veya nöropsikiyatrik bozukluklar ile ortaya çıkar. Ancak aile taraması ve genetik testlerin yaygınlaşması ile asemptomatik olgular da görülmektedir.

Wilson hastalığında başlıca klinik tablolar:

- Karaciğer hastalığı,
- Nörolojik hastalık,
- Psikiyatrik hastalık,
- Diğer organ tutulumları.

1. Hepatik Wilson hastalığı: Genç hastalarda yaşlı hastalara göre karaciğer hastalığı ile başvuru daha sık görülür. Karaciğer hastalığı bulguları genellikle nörolojik semptomlardan 10 yıl önce gelişir. Nörolojik Wilson hastalığı olanların ise çoğunda karaciğer hastalığı bulguları görülür.

Hepatik Wilson hastalığında klinik tablo çok değişkenlik gösterir. Hepatik Wilson hastalığında başlıca klinik tablolar:

- Kronik hepatit,
- Kompanze veya dekompanze siroz,
- Akut hepatit,
- Akut karaciğer yetmezliği.

Kronik hepatitli hastalarda semptomlar hafif veya non-spesifik olabilir. Halsizlik, iştahsızlık, karın ağrısı vb. Bazı hastalar ise asemptomatiktir. Bu hastalar rutin incelemelerde saptanan karaciğer enzim yüksekliği, hepatomegali, splenomegali ve hepatosteatoz ile başvurur. Hafif ve non-spesifik semptomlarla

veya asemptomatik olarak başvuran hastalarda kronik hepatitten kompanze siroza kadar değişen derecelerde karaciğer hasarı saptanabilir.

Sirozlu hastalarda portal hipertansiyona bağlı hepatomegali, splenomegali, assit, caput medusa, periferik ödem, palmar eritem, Dupuytren kontraktürü, tenar/hipotenar atrofi, çomak parmak, spider anjiyoma ve ekimoz gibi bulgular saptanabilir.

Akut hepatitli hastalarda yorgunluk, bulantı, ikter vb. semptomlar görülebilir. Akut hepatitli hastalarda karaciğer enzim yüksekliği ve koagülopati görülür. Akut karaciğer yetmezliğinde ise koagülopati ile birlikte hepatic ensefalopati görülür.

Akut hepatit ve akut karaciğer yetmezliğinde halsizlik, yorgunluk, eklem ağrısı ve deride döküntü gibi otoimmün hepatiti taklit eden klinik bulgular görülebilir.

Tekrarlayan hemoliz ataklarına bağlı bilirubin safra taşları görülebilir.

2. Nörolojik Wilson hastalığı: Wilson hastalığına bağlı nörolojik hastalıklar genellikle 2.-3. dekatta görülür. Nörolojik Wilson hastalığı olanların çoğunda karaciğer hastalığı vardır.

Nörolojik Wilson hastalığı 2 paterne sahiptir:

a) Hareket bozuklukları: Daha erken yaşta ortaya çıkar.

- Tremor,
- Koordinasyon bozukluğu,
- İnce motor hareketlerin kontrolünde bozukluk.

b) Distonik bozukluklar: Daha ileri yaşta ortaya çıkar.

- Maske yüz,
- Rijidite,
- Yürüme bozuklukları,
- Psödobulber tutulum: Dizartri, drooling (tükürüğü yutamama sonucu ağızdan salya akması), yutma güçlüğü.

Wilson hastalığında inme nadiren görülür. Entelektüel fonksiyonlar genellikle etkilenmez.

c) Psikiyatrik bozukluklar: Wilson hastalığı olanların yaklaşık %20'sinde sadece psikiyatrik semptomlar görülür.

Depresyon, fobi, kompulsif davranışlar, agresif ve antisosyal davranış bozuklukları görülebilir.

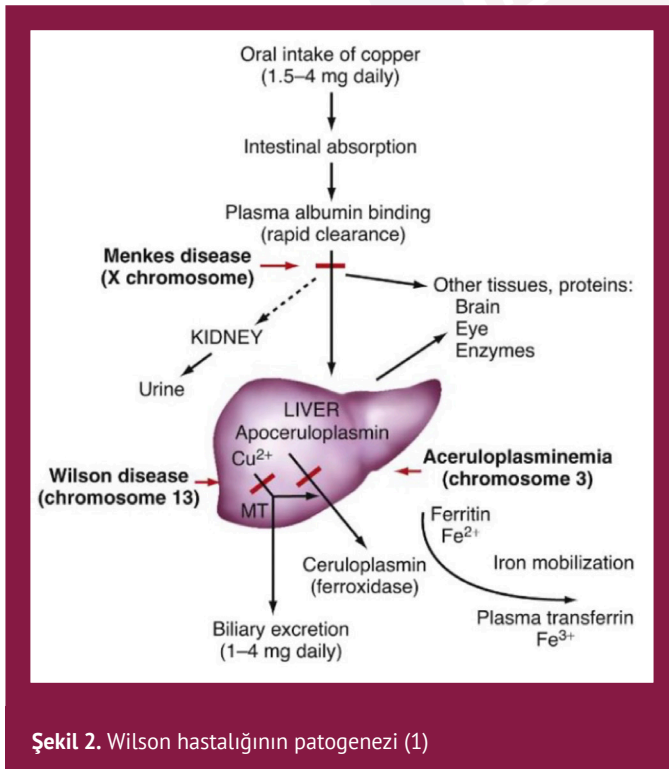
d) Göz tutulumu: Wilson hastalığında korneanın Descemet membranında bakır birikimine bağlı olarak Kayser-Fleischer halkası gelişir. Bakır başlangıçta limbus kenarında birikir. Daha sonra irisi çevreler.

Sadece karaciğer hastalığı olanların %40-60'ında, nörolojik ve psikiyatrik hastalığı olanların tamamına yakınında görülür.

Kayser-Fleischer halkası slit-lamp muayenesi ile saptanır. Bakır birikimi fazla ise doğrudan görülebilir.

e) Diğer organ tutulumları: Wilson hastalığında vücuttaki tüm organ ve dokular, bakır birikiminden etkilenebilir.

1. Coombs negatif hemolitik anemi: Bakırın kana ani salınımı sonucu gelişir. Eritrositlerde biriken bakır, toksik etki göstererek hemolize neden olur.



Şekil 2. Wilson hastalığının patogenezi (1)



2. Böbrek hastalığı: Renal tubullerde bakır birikimi sonucu Fanconi sendromu gelişebilir. Mikroskopik hematüri, aminoasidüri, fosfatüri ve idrar asidifikasyonunda bozukluk ile karakterizedir. Ayrıca nefrolitiazis görülme sıklığı artmıştır.
3. Kalp tutulumu: Kalpte bakır birikimi sonucu kardiyomyopati, aritmi ve ani kardiyak ölüm görülebilir.
4. Artrit: Sinovial bakır birikimi sonucu gelişir. Özellikle büyük eklemleri etkiler.
5. Osteoporoz
6. Osteokonritis diskans
7. Vitamin D'ye dirençli raşitizm
8. Rabdomyoliz: Çizgili kasta bakır birikimine bağlı.
9. Pankreatit
10. Endokrin bozukluklar: Hipoparatiroidizm, amenore, testiküler bozukluk, infertilite ve sponton abortusa neden olabilir.

## RADYOLOJİ

- I. Hepatik Wilson hastalığı: Spesifik radyolojik bulgusu yoktur. Erken dönemde görüntüleme bulguları normal olabilir. Ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) gibi görüntüleme tetkiklerinde hepatomegali ve hepatosteatoz görülebilir. Sirozlu hastalarda karaciğer konturlarında düzensizlik ve nodüler görünüm, kaudat sol hipertrofisi, sağ/sol lob oranında azalma ve portal hipertansiyona bağlı splenomegali, portal ven çapında artma, portosistemik kollateraller ve assit görülebilir.
- II. Nörolojik Wilson hastalığı: Nörolojik semptomları olmayan hastalarda dahi Wilson hastalığının radyolojik bulguları olabilir. Asemptomatik olsa dahi Wilson hastalığı tanısı konan hastalarda beyin BT veya MR çekilmelidir. Nörolojik Wilson hastalığında en sık olarak bazal gangliyonlarda değişiklikler görülür. Bazal gangliyonlar, talamus ve beyin sapının eş zamanlı tutulumu, Wilson hastalığını düşündürür.

## LABORATUVAR BULGULARI

Kronik hepatitli hastalarda hafif AST ve ALT yüksekliği görülür. Sirozlu hastalarda AST ve ALT yüksekliği ile birlikte hipoalbüminemi, protrombin zamanı ve INR'de uzama, portal hipertansiyona bağlı trombositopeni ve pansitopeni görülebilir. Akut hepatit ve akut karaciğer yetmezliğinde ise AST ve ALT düzeyleri çok yüksektir. AST, ALT'ye göre daha yüksektir. Alkalen fosfataz normal veya düşüktür. Protrombin zamanı ve INR'de uzama görülebilir. Eşlik eden Coombs negatif hemolitik anemi nedeni ile bilirubin düzeyleri yüksektir. Akut hepatit ve akut karaciğer yetmezliği olan hastada AST/ALT >2,2 ve ALP/toplam bilirubin <4 olması, Wilson hastalığı için spesifiktir. Ayrıca serum immünglobulin G yüksekliği, antinükleer antikor ve anti-düz kas antikor pozitifliği gibi otoimmün hepatiti taklit

eden laboratuvar bulguları görülebilir. Wilson hastalığında otoimmün hepatite göre AST ve ALT düzeyleri daha düşüktür. Wilson hastalığında spesifik laboratuvar bulguları, artmış bakır birikiminin gösterilmesine dayanır. Seruloplazmin <20 mg/dL, non-seruloplazmin bakır >25 µg/dL, 24 saatlik idrar bakır >40-100 µg ve kuru karaciğer bakır ağırlığı >250 µg/gr'dır. Seruloplazmin akut faz reaktandır. İnflamasyon, gebelik ve estrogen kullanımına bağlı olarak serum seruloplazmin düzeyleri yükselebilir.

## AYIRICI TANI

- Akut ve kronik viral hepatitler,
- Toksik hepatit,
- İskemik hepatit,
- Otoimmün hepatit,
- Hemokromatozis,
- Non-alkolik steatohepatit,
- Budd-Chiari sendromu.

## TEDAVİ VE PROGNOZ

Wilson hastalığı tedavisinin amacı, fazla bakırın vücuttan uzaklaştırılmasıdır. Tedavide kullanılan ilaçlar başlıca 2 şekilde etki gösterir:

- Bakır emiliminin azaltılması: Çinko, bakırın ince bağırsaklardan emilimini engeller.
  - Vücuttaki fazla bakırın atılması: D-penisilamin ve trientin, serumdaki bakır ile bağlanarak böbrekler yolu ile vücuttan atılımını sağlar.
- Vücutta birikmiş olan bakırın atılımı için D-penisilamin ve trientin başlangıçta yüksek dozda verilir. Fazla bakır vücuttan atıldıktan sonra idame dozunda devam edilir. Ayrıca bakırdan zengin gıdalar diyetten çıkarılmalıdır.

Akut karaciğer yetmezliği olan hastalarda ilaçların etki göstermesi için yeterli zaman yoktur. Bu hastalarda vakit kaybetmeden karaciğer transplantasyonu planlanmalıdır. Karaciğer transplantasyonu öncesi plazmaferez yapılarak toksik ürünler vücuttan uzaklaştırılmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Cox DW, Roberts EA. Wilson Disease. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. editors. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology/Diagnosis/Management. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, 2010:1249-1258.
2. European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. J Hepatol. 2012;56:671-885.
3. Roberts EA, Schilsky ML; American Association for Study of Liver Diseases (AASLD). Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. Hepatology. 2008;47:2089-2111.

# ÜST GASTROİNTESİTİNAL SİSTEM KANAMALARI

Prof. Dr. Mustafa Kaplan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

## GİRİŞ VE TANIM

Üst gastrointestinal sistem (GİS) kanamaları treitz ligamanın proksimalinde lümen içindeki herhangi alanda gelişen kanamalardır. Akut GİS kanamaları teşhis ve tedavi aşamasındaki güncel yaklaşımlara rağmen sık karşılaşılan ciddi morbidite ve mortalite nedenlerindedir. Üst GİS kanamalarının en sık sebepleri peptik ülser, eroziv hastalıklar ve özofagus varisleridir. Peptik ülser akut GİS kanamalarının en sık karşılaşılan nedenidir ve kanamaların %50'sini oluşturmaktadır.

## EPİDEMİYOLOJİ

Üst GİS kanamalar tüm gastrointestinal kanamalarının yaklaşık %90'ını oluşturur. İnsidansı tüm dünyada benzer olup yaklaşık olarak 100/100.000 olduğu bilinmektedir. Erkeklerde ve ileri yaşlarda sıklığı fazladır. Üst GİS kanamalarının yaklaşık %30'unu 65 yaş üzeri hastalar oluşturmaktadır.

## ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

GİS kanaması ile gelen her hastada öncelikli olarak kanama odağının ayırımı net olarak yapılması gerekmektedir. Alt ve üst GİS kanamaları yönetim stratejileri olarak oldukça farklılık göstermektedir. Peptik ülser, Mallory-Weiss yırtığı, gastrik erozyonlar, özofagus varisi ve gastrik maligniteler üst GİS kanama nedenlerinin başını çekmektedir (1).

Üst GİS kanamalar hematemez ve melena şeklinde kendini gösterebildiği gibi şiddetli üst GİS kanaması hematokezya şeklinde, kolon proksimalinde olan yavaş kanamalar da yine melana şeklinde kendini gösterebilir.

Odağı belli olmayan kanamalar aşikar kanama olması ancak kanama odağının bulunamaması durumudur. Gizli kanama ise gözle fark edilemeyen kendisi demir eksikliği anemisi olarak gösteren kanama şekilleridir. Üst GİS kanamaların en sık nedeni peptik ülsedir. %80'i kendiliğinden dururken, diğer %20'si kanama ve acil operasyona gidecek kadar şiddetli veya tekrarlayıcı özellikte olabilirler. Bu kanamaları endoskopik ve radyolojik yöntemlerden birisi ile müdahale etmek gerekir. Nadiren de olsa devaskülerizasyon gerektiren cerrahi yöntemler uygulanabilir.

**Tablo 1. Üst GİS kanama nedenleri**

Kanama nedeni	Sıklık
Peptik ülser	%50
Eroziv hemorajik gastrit	%16
Mallory-Weiss yırtığı	%10
Portal hipertansiyon (varisler, gastropati)	%6
Özefajit	%4
Hiatal herni	%3
Tümörler ve diğer nedenler	%1

\*İliğin iç hastalıkları tablo 8.54

### Peptik Ülser

Açlıkla şiddetlenen ve yemek yemeye gerileyen yanısı epigastrik ağrı peptik ülser hastalığı ile ilişkili semptom kompleksini oluşturur. Ülser aktif inflamasyon ile mide ve duodenumdaki mukazal bütünlüğün bozulması ile oluşur. Çoğunlukla bu lezyonlar kronik özelliktedir.

Asit ilişkili peptik hastalıklar her yıl dünyada milyonlarca kişiyi etkilemekte ve hayat kalitesini oldukça etkilemektedir.

Peptik ülseler çoğunlukla NSAİİ ve *Helicobacter pylori* tarafından tetiklenek oluşmaktadır. *Helicobacter pylori* GİS içerisinde yalnızca peptik ülser patogenezinde değil, gastrik mukoza ilişkili lenfoma ve gastrik adenokarsinom gelişinde de yer almaktadır. Bu iki etken dışında sigara, çeşitli enfeksiyonlar, bazı ilaçlar, radyoterapi, iskemik olaylar da peptik ülser hastalığının etiolojisinde yer almaktadır.

Peptik ülser tanısı endoskopik görüntüleme ile konulurken, en etkin tedavi helikobakter pylori eradikasyonu ve asit baskılayıcı tedavilerdir.

### Mallory-Weiss Yırtığı

Gebelik, kronik alkol kullanımı, kemoterapi gibi yoğun bulantı ve kusmaya yol açan nedenlere bağlı olarak gastroözefajial birleşkede meydana gelen yırtılmalar sonrasında gelişen kanamalardır. Üst GİS kanamaların yaklaşık %5-10'luk bir kısmını oluşturur (4).

### Portal Hipertansiyon

Portal hipertansiyon en sık özofagus varis kanaması şeklinde kendini gösterir. Bunun dışında görülen fundal varis kanamaları

nadiren görülmesine rağmen tedavisi oldukça zor lezyonlardır. Özefagus varis kanamaları yaklaşık %50 mortal seyretmektedir. Sıklıklar karaciğer sirozuna bağlı gelişmektedir.

## KLİNİK

Önemli GİS kanama tipik olarak kendisini halsizlik, baş dönmesi, bayılma hissi, nefes darlığı, tansiyon veya nabızdaki postural değişiklikler kramp tarzında karın ağrıları ve ishal olarak gösterir. Kanamanın özellikleri kanama kaynağını alt ya da üst GİS kaynaklı olarak ayırmaya yardımcı olabilir.

Akut kanamalı hastalarda sıklıkla hematemez görülebilir. Hematemez parlak kırmızı kan ya da kısmi olarak sindirilmiş kan anlamına gelen, kahve telvesine benzer kusma demektir. Bu durum nazofarinks ya da solunum sisteminden yutulan kan dışındaysa kanama kaynağının Treitz ligamanının proksimalinde olma ihtimali yüksektir.

Melana ise siyah katrana benzeyen özellikle kötü kokulu dışkı anlamına gelir. Çoğunlukla üst GİS kaynaklı kanamaya bağlıdır. Ancak ince bağırsak ya da kalın bağırsak proksimalinden kanamalarda benzer şekilde melanaya sebep olabilir. Mide içeriği içerisindeki 50-100 mL kan bile melanaya sebep olabilir.

Hematokezya genel olarak alt GİS kaynaklı kanamayı işaret eder. Rektumdan parlak kırmızı kan ya da vişne çürüğü renkli gaita gelmesidir. Ancak şiddetli akut hematokezyası olan hastaların %10-15'inde üst GİS kaynaklı kanama vardır. Bu hasta grubunda sıklıkla hemodinami düzensizdir.

Etiyoloji farklılıklarına göre üst GİS kanamalar farklı klinik özelliklerle başvururlar. Özefajit ya da özefagus malignitesi düşündürülen hastalar mide yanması, yutma güçlüğü, yutkunurken ağrı, ilerleyen disfaji ve kilo kaybı ile gelebilirler. Yine gastrit, peptik ülser hastaları aspirin, NSAİI kullanımı, karın ağrıları, yemek yemekle azalan dispepsi ve bilinen *Helikobakter pylori* enfeksiyonu ile kendilerini gösterebilirler.

Bazan akut GIS kanama atakları olmasına rağmen odak bulunamayabilir. Buna obscure kanama adı verilir. Bu durumda kanama kaynağı kanalda küçük bir odak (dieulafoy lezyonu, anjiyektazi, vb.) veya ince bağırsaktır. Bu durumda enteroskopi veya kapsül endoskopi odağı bulmada yardımcı olur. Mide kanseri hastaları erken doyma, kilo kaybı, karın ağrısı ve ailede kanser öyküsü ile polikliniklere başvurabilirler.

Özefagus varis kanaması kronik karaciğer hastalığı ve karaciğer hastalıklarına düşündürülen muayene bulguları ya da öyküsü ile tespit edilebilirler.

Mallory-Weiss yırtıkları gebelik ve daha öncesinden güçlü kusma örne öyküsü ile başvururlar.

## LABORATUVAR BULGULARI

GİS kanamalı tüm hastalarda en önemli laboratuvar göstergelerinden biri demir paneli ve hemogram değerlerinde

düşüklüğün tespit edilmesidir. Minimal miktarlardaki kanamalar sadece demir eksikliği ile gelebilirken, yoğun kanaması olan hastalar derin anemi ile karşımıza çıkabilirler.

Menopoz sonrası tüm kadınlar, erkek hastalarda görülen demir eksikliği ve anemi bize her zaman altta yatan bir GİS kanamayı düşündürmelidir.

Yine gaytada gizli kan taraması, gözle görülemeyen GİS kanamalarında erken tanımda oldukça önemlidir. Gaitada gizli kan testleri hemoglobin ya da hem parçalarına duyarlıdır. Çoğu zaman kolon kaynaklı kan kayıplarına daha duyarlıdır. Ancak daha yüksek miktarlardaki üst GİS kanamada da duyarlıdır (2).

**Tablo 2. Peptik ülser kanamalarında Forrest Sınıflaması**

Endoskopik özellik	Forrest	Sıklık (%)	Mortalite
Temiz zemin	III	42	2
Pigmente düz leke	IIC	20	3
Yapışık pıhtı	IIB	1	7
Görünür damar	IIA	17	11
Aktif kanama	I	18	11

\*İliğin iç hastalıkları tablo 8.55

## TANI

### Endoskopi

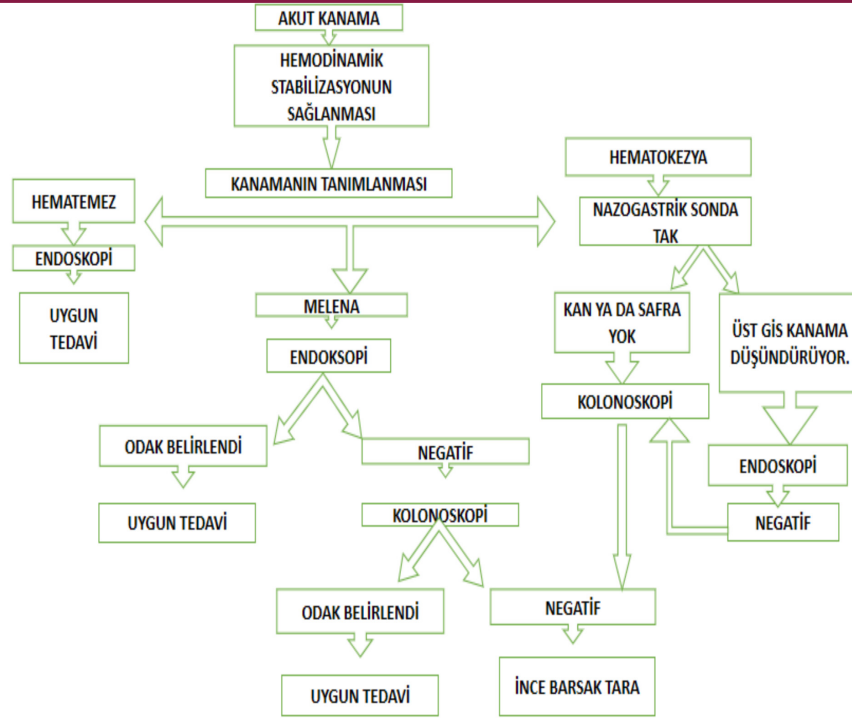
Üst GİS kanamalarında en önemli tanı yöntemi endoskopidir. Aynı zamanda kanama odağının tespiti halinde en önemli tedavi yöntemidir. Her ne kadar GİS kanamaları kendi kendini sınırlasa da hastaların az bir kısmında kanama ancak endoskopik müdahale ile durdurulmaktadır. Peptik ülser kanamalarında endoskopik olarak yapılan Forrest sınıflaması mortaliteyi belirlemede en önemli göstergelerden birisidir.

## RADYOLOJİ

Kanama ile gelen hastaların bir kısmında kanama odağı endoskopik olarak tespit etmek mümkün olmayabilir. Böyle olgularda anjiyografik olarak odak tespit edilebilir. Nadiren de eritrosit işaretli sintigrafi kullanılabilir. Lakin tüm bu yöntemler çoğu zaman alt GİS kanamada karşılaşılan tanı zorluğunda daha sık yardımcıdır.

## AYIRICI TANI

GİS kanama ön tanısı ile gelen her hastanın ayırıcı tanısının yapılması için öncelikle kanamanın tanımlanması ve alt üst GİS kanama ayrımı net olarak yapılmalıdır. Tanı algoritması Şekil 1'de ayrıntılı bir şekilde basamaklandırılmıştır.



Şekil-1. GİS kanamada ayırıcı tanı algoritması

## TEDAVİ VE PROGNOZ

GİS kanamalı hastada tedavi yönetimindeki ilk ve en önemli tedavi hastayı stabilize etmek ve kan kaybını ciddiyetini belirlemektir. Üst GİS kanamalarında olguların büyük bir çoğunluğunda (%75-80) kanama herhangi bir müdahaleye gerek kalmadan durmaktadır. Hastaların daha az bir kısmında tıbbi veya cerrahi müdahale gerekmektedir. Kanamalı hastada hekimin ilk yapması gereken hastayı genel tedbirlerle hayatta tutmaya çalışmaktır. Öncelikle acil stabilizasyon amacı ile hava yolu, solunum ve dolaşımın sürekliliği sağlanmalıdır. Oksijen desteği sağlanmalı, geniş çaplı kateter ile damar yolu açılmalı ve monitörize edilmelidir. Sonraki aşamada izotonik kristalloidlerle (izotink veya ringer laktat) volüm replasmanı, riskli veya semptomatik (hipotansiyon, taşikardi, vb.) hastalarda kan transfüzyonu yapılmalıdır. Varsa koagülasyon bozukluklarının düzeltilmesi genellikle iyi sonuç alınmasını sağlar.

Hastanın hemodinamik stabilizasyonu sağlandıktan sonra en önemli tedavi basamağı kuşkusuz endoskopidir. Koter, enjeksiyon ve endoklip gibi endoskopik girişimlerde aktif kanayan lezyonlar tedavi edilebilir. Bant ligasyonu veya skleroterapi ile varis kanamalarının %90'ı endoskopik olarak tedavi edilebilir. Benzer şekilde kanayan ülserler, anjiyoma ve Mallory-Weiss yırtıklarının %90'ı da endoskopik olarak tedavi edilebilir. Varis kanamaları ve arterin net olarak görülebildiği aktif

kanamalarda endoskopi bazen yetersiz kalabilmektedir. Bu durumda farklı tedavi planları düşünülmelidir. Endoskopik girişimlere rağmen tekrarlayan kanamalarda ve cerrahinin riskli olduğu hasta gruplarında intraarteriyel embolizasyon tedavisine başvurulur. Yine skleroterapi ve bant ligasyona cevapsız varis kanamalarında transvenöz intrahepatik portosistemik şant ile hepatic ven ile portal ven arasına stent yerleştirilerek portal basınç düşürülerek kanama kontrol altına alınır.

Endoskopik ve vasküler girişimler dışında aktif kanama sırasında akut farmakolojik tedaviler de kanamayı durdurmayı desteklemektedir. Asit salınımını baskılayan ilaçlar (intravenöz proton pompa inhibitörleri) peptik ülserleri olanlarda tekrar kanama riskini oldukça azaltır. Endoskopik işlem öncesi proton pompa inhibitörü infüzyonu endoskopik tedavi gerektiren ülserlerin sayısını oldukça azaltmaktadır. Sonrasında da oral tedavi planı çizilerek hastalar taburcu edilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Benjamin I. Cecil Essentials of Medicine. 9 ed. Güneş Kitapevi, 2016:375-378.
2. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine. 20 ed. Boston: Nobel Tıp Kitapları evi, 2018:1836-1872.
3. İliçin G, Biberöglü K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları. Ankara: 2017:588-592.
4. Papadakis MA, McPHEE SJ. Güncel tıbbi tanı ve tedavi. 54. baskı. San Francisco: Akademisyen Kitapevi, 2016:578-581.

# ASİTLİ HASTAYA YAKLAŞIM

Prof. Dr. Ümit Akyüz

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Asit, periton boşluğunda (yaprakları arasında) patolojik sıvı toplanmasıdır. En sık sebebi sirozdur (%80-85).

## Patofizyolojisi

Transüstasyon

- Sinüzoidal-postsinüzoidal portal hipertansiyonda
- Karaciğer sirozu
- Budd-Chiari sendromu
- Sağ kalp yetersizliği
- Presinüzoidal portal hipertansiyon
- Varis kanaması
- Hipoalbüminemi

Eksüstasyon

- İnflamasyon
- Neoplastik hastalık

## Mikst asit

- Transüstasyon + eksüstasyon

Fizik muayenede; inspeksiyonda göbek çukuru silinmiş, yan sulkuslar kaybolmuş, yanlara sarkmıştır. Kurbağa karın görünümü vardır. Kollateraller görülebilir. Oskültasyonda bağırsak sesleri azalmış, az duyulabilir. Perküsyonda açıklığı yukarı bakan matite vardır. Palpasyonda dalgalanma hissi ve buz belirtisi ile organomegali varlığı bakılabilir.

Normalde 50 mL sıvı peritonda bulunur. 100 mL görüntüleme ile saptanabilir. Hassas muayenede saptanan asit >500 mL, perküsyonda >1.500 mL asit saptanabilir.

Asit sınıflaması;

- Grade 1 asit görüntüleme ile
- Grade 2 fizik muayenede
- Grade 3 gözle görülür
- Tense asit solunum zorluğu yapan

Parasentez, yeni başlayan asiti olan her hastaya, asit sebebiyle hastaneye yatırılan her hastaya (asit etiolojisi önceden bilinse bile), enfeksiyonu düşündüren klinik-laboratuvar bulguları (ateş, karın ağrısı, ensefalopati...) ve genel durumunda izah edilemeyen bozulma olan asitli sirotik hastalara yapılmalıdır.

Parasentez yapılan sıvıda total protein, albümin

Serum asit albümin farkı (SAAF) = serum albümini-asit albümini  
SAAF  $\geq$ 1,1 gr/dL ise portal hipertansiyon VAR

SAAF <1,1 gr/dL ise portal hipertansiyon YOK

Asitte total protein miktarında önemlidir.

Yüksek proteinli, >2,5 g/dL

- Eksüstasyon
- Portal hipertansiyon (fenestratalı sinüzoidlerden\*)
- Düşük proteinli <2,5 g/dL
- Portal hipertansiyon (kapilarize sinüzoidlerden-siroz)

## Asit Komplikasyonları

Dekompanse karaciğer sirozunun genellikle ilk ortaya çıkan bulgusu asittir. Siroz hastalarının %50'sinde 10 yıl içinde asit gelişir. Asit gelişimi prognoz açısından çok önemlidir. Asit gelişen hastaların yarısı 2 yıl içinde kaybedilmektedirler.

Asit komplikasyonları batın içi basıncın artmasına bağlı olarak gelişir. Başlıca komplikasyonları asit sıvısının enfeksiyonları, tense (gergin) asit, plevral efüzyon ve karın duvarı hernileridir. Ayrıca portal hipertansiyonun artması ile üst gastrointestinal sistem kanama riskide artabilir.

## Enfeksiyon

Enfeksiyonlar en önemli ve en sık karşılaşılan asit komplikasyonlarıdır. Asit enfeksiyonları 5 grupta incelenebilir.

- Spontan asit enfeksiyonu
- Spontan bakteriyel peritonit
- Monomikrobiyal non-nötrositik bakterasit
- Kültür-negatif nötrositik asit
- Sekonder bakteriyel peritonit
- Polimikrobiyal asit (parasentez sırasında bağırsak perforasyonuna bağlı gelişen)

Her zaman enfeksiyonun klasik semptomları görülmeyebilir; asit enfeksiyonları ancak her hastadan parasentez yapılarak tanınabilir.

## Spontan asit enfeksiyonu terminolojisi

	PNL > 250/mm <sup>3</sup>	Kültür
monobakteriyel nonnötrositik bakterascites*	-	+
Spontan bakteriyel peritonit	+	+
kültür negatif nötrositik asit	+	-

\* Kültürde polimikrobiyel üreme var ise, iğne ile barsak lümenine girildiği düşünülmelidir.



### Tense (Gergin) Asit

Gergin asit intraabdominal basınç artışına neden olarak nefes alıp vermeyi, hatta hastaların yemek yemesini bile etkileyebilir. Anoreksi, reflü özofajit ve kusmaya neden olabilir. Teröpatik parasentez ile hasta rahatlatılmalıdır. Bir seferde 4-6 L sıvı güvenle boşaltılabilir. Gerekğinde destek tedavi ile yüksek miktarlarda (10 L) parasentezler yapılabilir. Teröpatik parasentez ile venöz dönüş rahatlar ve hemodinami düzelir. Parasentez sonrası tuz kısıtlaması ve diüretik tedavi ile hızlı sıvı toplanması engellenebilir. Parasentez işlemi 2-4 hafta aralar ile tekrarlanabilir. Bu işlem ihtiyaç halinde daha sıkda yapılabilir.

### Hepatik Hidrotoraks

Kardiyopulmoner hastalık olmaksızın >500 mL plevral sıvının varlığı hepatic hidrotoraks olarak adlandırılır. Tüm sirotik hastaların yaklaşık %5'inde, dekompanse karaciğer sirozu olanların %10'unda saptanmıştır. Genellikle tek taraflı ve daha çok sağda (%85) görülür, ancak bilateralde (%2) olabilir.

Hepatic hidrotoraks, batin boşluğundaki sıvının diyaframdaki defektlerden doğrudan plevral boşluğa geçmesi ile oluşur. Nadiren bu defektler kendiliğinden kapanabilir. Bazen muayenede saptanamayan asit ile birlikte hidrotoraks görülebilir. Plevra boşluğundaki negatif basınç ile sıvı plevra yaprakları arasında toplanır ve karın boşluğuna geri dönmez. Hastalar asemptomatik olabilirler veya nefes darlığı, öksürük gibi şikayetlerle birlikte hipoksi belirtileri olabilir. Sıvı transüda karakterindedir (Tablo 1). Ancak hidrostatik basınçtan dolayı plevradaki total protein miktarı asitdeki total protein miktarından (1 gr/dL) fazladır.

**Tablo 1. Laboratuvar özellikler**

Hücre sayısı <1.000/mm <sup>3</sup>
Total protein <2,5 gr/dL
LDH plevra/serum 2:3
Serum-plevral albümin gradyenti >1,1 gr/dL

Eğer efüzyon sol tarafta veya enfeksiyon belirtisi varsa, torasentez yapıp sıvı incelenmelidir. PNL >250/mm<sup>3</sup> ise spontan bakteriyel ampiyem tanısı alır. Spontan bakteriyel peritonit olmadan da olabilir.

Hastaların çoğunda tuz kısıtlaması ve diüretik tedavi ile plevral efüzyon geriler ve kontrol altına alınabilir. Ancak ciddi solunum sıkıntısı varlığında önce parasentez daha sonra torasentez ile semptomatik düzelmeye sağlanmalıdır. Plevral efüzyon için toraks tüpü takmak kontrendikedir. Hem tüp takılırken hemde tüp çıkarılırken kanama ve sıvı sızması olabilir. Plörodezis etkisizdir. Peritoneovenöz şant denenebilir, ancak kısa sürede şant tıkanmaktadır. Tekrarlayan torasentez ihtiyacı olan olgularda

transjuguler intrahepatik portosistemik şant (TİPS) etkili bir yöntemdir. Semptomatik iyileşme sağlasa bile bu kalıcı değildir. Bu hastalar karaciğer nakil adaylarıdır.

### Karın Duvarı Hernileri

Asit ile birlikte özellikle tens asit varlığında karın duvarında herni sık görülmektedir. Asiti olan sirotik hastalarda bu oran %20 olarak bulunmuştur. Genellikle umbilikal, insizyonel veya inguinaldır. Umbilikal hernilerde hayat boyu strongülasyon (hızlı asit boşaltılmasının tetiklediği) veya rüptür (herni yüzeyindeki ülserle bağlı) gibi komplikasyonlar gelişebilir. Asitin skrotuma inip şişkinlik yaratması yanlışlıkla hidrosel olarak yorumlanabilir. Herni gelişiminin önlenmesi ancak asit kontrolü ile mümkündür. Bu tür komplikasyonlardan dolayı elektif şartlarda herni tamiri yapılması önerilmektedir. Ancak rüptür veya refrakter inkarserasyonda acil cerrahi girişim gerekebilir. İnsizyonel herni tamirinde prostetik araç kullanımından enfeksiyon riski nedeni ile kaçınılmalıdır. Hastalar karaciğer nakil adayı iseler yapılabilir.

### Asit Tedavisi

Düşük albümin gradiyentli (SAAF <1,1 g/dL) asitte

- Primer nedene yönelik tedavi
- Terapötik parasentez

Yüksek albümin gradiyentli (SAAF <sup>3</sup>1,1 g/dL) asitte

- Klasik asit tedavisi
  - İlk adım tedavisi: Tuz kısıtlaması, diüretik tedavi
  - İkinci adım tedavi: Terapötik parasentez
  - Refrakter asit tedavisi: Parasentez, porto-kaval şant, peritoneovenöz şant (Denver/LeVeen), ekstrakorporeal ultrafiltrasyon + asit sıvısının reinfüzyonu, TİPS veya karaciğer transplantasyonu
- Günlük idrar sodyumu >25 mEq ise, diyetle Na kısıtlaması, 5-25 mEq ise, distal diüretikler ve <5 mEq ise, distal ve loop diüretikler kullanılmalıdır. Hepatic ensefalopati, progressif azotemi (serum kreatinini >2 mg/dL) ve ciddi elektrolit dengesizliğinde diüretikler kesilmelidir.

### KAYNAKLAR

1. Ökten A. Portal Hipertansiyon. Okten A, Mungan Z, Çakaloglu Y, editörler. Gastroenterohepatoloji. 1. Baskı Nobel Tıp Kitapevi. İstanbul; 2001;433-67.
2. Merli M, Nicolini G, Angeloni S, et al. Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients. J Hepatol 2003;38:266-72.
3. O'Donohue J, Ng C, Catnach S, Farrant P, Williams R. Diagnostic value of Doppler assessment of the hepatic and portal vessels and ultrasound of the spleen in liver disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 2004;16:147-55.
4. Nghiem HV, Winter TC 3rd, Mountford MC, et al. Evaluation of the portal venous system before liver transplantation: value of phase-contrast MR angiography. AJR Am J Roentgenol. 1995;164:871-8.
5. Debernardi-Venon W, Bandi JC, García-Pagán JC, et al. CO(2) wedged hepatic venography in the evaluation of portal hypertension. Gut 2000;46:856-60.

# PORTAL HİPERTANSİYON

Prof. Dr. Ümit Akyüz

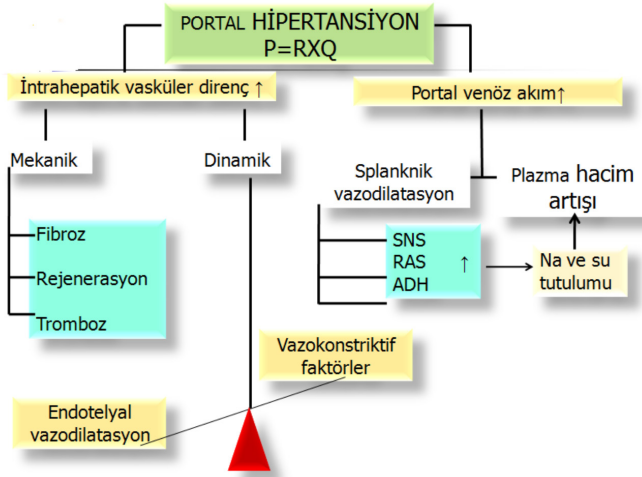
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Portal hipertansiyon (PHT) tanısı iyi bir anamnez ve fizik muayene ile konulabilir. PHT varlığını belirlemek için üst gastrointestinal sistem endoskopisi, ve invaziv/non-invaziv görüntüleme yöntemlerinden (Tablo 1) faydalanılır. PHT ayırıcı tanısı içinde karaciğer biyopsisi veya laparoskopi kullanılır. Hemorajik diyatezi olan hastalarda laparoskopi karaciğer biyopsisine üstündür. Ancak son yıllarda gelişen görüntüleme teknikleri ile artık laparoskopiye duyulan ihtiyaç son derece azalmıştır.

**Tablo 1. Görüntüleme yöntemleri**

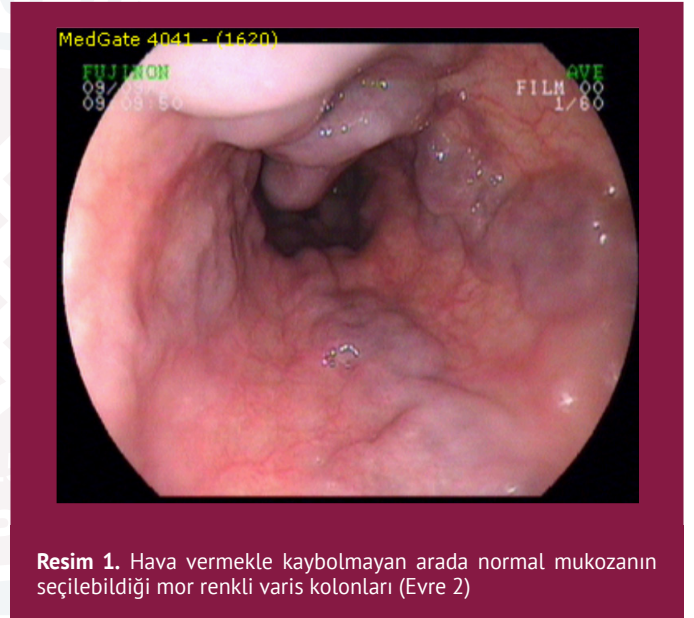
İnvaziv	Non-invaziv
Hepatik ven kateterizasyonu	Ultrasonografi
Splenoportografi	Renkli Doppler ultrasonografi
Venografi	Batın tomografisi
Splenic arteriografi	Manyetik rezonans

Portal basınç direnç veya kan akımı artışı ile artar. Aşağıdaki grafikte PHT patofizyolojisi gösterilmektedir.



Fizik muayene (asit, splenomegali, karın duvarında portal tipte kollateraller) ve laboratuvarında (hipersplenizm) PHT'yi düşündürecek bulgular varlığında tanıyı doğrulamak amacı ile aşağıda ayrıntılı bahsedilecek olan diğer yöntemler kullanılır. PHT şüphesi olan her hastaya mutlaka gastroskopik inceleme yapılmalıdır. Özofagogastrik varislerin varlığı tanı koydurucudur

(Resim 1). Bazı durumlarda PHT nedeni hakkında da fikir verebilir (Tablo 2). Özofagus varisleri olmadan fundus varislerinin (Resim 2) varlığı presinuzoidal ekstrahepatik PHT varlığını (splenik ven trombozu) düşündürür. Fundus varisleri genellikle spleno-veya gastrorenal şantlardan gelişir; sol PHT adını alır. Özofagus varisleri ile doğrudan bağlantısı yoktur. Özofagus varisi olmadan izole gastrik varis sıklığı %5-12'dir.



**Resim 1.** Hava vermeye kaybolmayan arada normal mukozanın seçilebildiği mor renkli varis kolonları (Evre 2)

PHT'nin %90 nedeni karaciğer sirozudur. Karaciğer sirozlu hastaların %50'sinde varis vardır. Karaciğer sirozlu hastaların %20'sinin varisi büyüktür ve büyük varisin kanama olasılığı daha fazladır. Sirozlu hastalarda ölüm nedenlerinin %30-50'si kanamadır. İlk kanamadan sonra hastaların 2/3'ü bir yıl içinde tekrarlayan kanamalardan ölmektedir. Her tekrarlayan kanamada mortalite riski %20 artar.

Gelişebilecek PHT komplikasyonları da varis kanamasının riskini belirlemek açısından da son derece önemlidir. Büyük varislerin kanama olasılığı daha fazladır. Varis büyükse ve kanamamışsa 2 yıl içinde kanama riski %30'dur. Endoskopide varis üzerindeki kırmızı renk bulgusu kanama riskinin yüksek olduğunun göstergesidir. Endoskopi portal hipertansif gastropati varlığında gösterir (Resim 3).

**Tablo 2. Portal hipertansiyon nedenleri****Posthepatik**

- Budd-Chiari
- Konstrüktif perikardit
- V. Cava inf obstrüksiyonu
- Sağ kalp yetmezliği
- Ciddi TY

**İntrahepatik**

- Presinüzoidal
- İdiyopatik PHT
- Primer biliyer kolanjiyopati
- Sarkoidoz
- Şistozomiyazis
- Sinüzoidal
- Alkolik siroz, alkolik hepatit
- Kriptojenik siroz
- Postsinüzoidal
- SOS

**Prehepatik**

- PVT
- SVT

**Tablo 2. Portal hipertansiyonun sonografik bulguları****Asit**

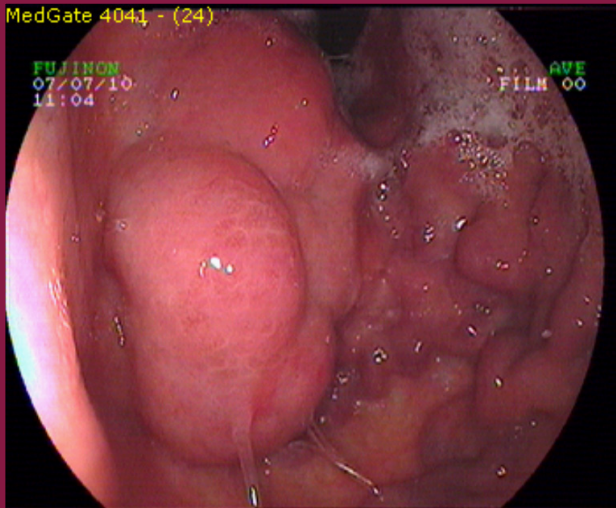
Splénomegali

Portal, splenik (&gt;11 mm) ve superior mezenterik (&gt;12 mm) vende genişleme

Portosistemik kollateraller

Hepatik arterde genişleme

Hepatofugal (ters dönmüş) portal akım

**Resim 2. Fundus varisi****Kanama riski**

- Karaciğer yetmezliğinin şiddetine,

Bir yılda yeniden kanama olasılığı; Child A grubu hastalarda %30, B grubu hastalarda %50, C grubu hastalarda %70'tir

- Varislerin büyüklüğüne (kanama riski varisin grade'ne göre %6 ile %63 arasındadır),

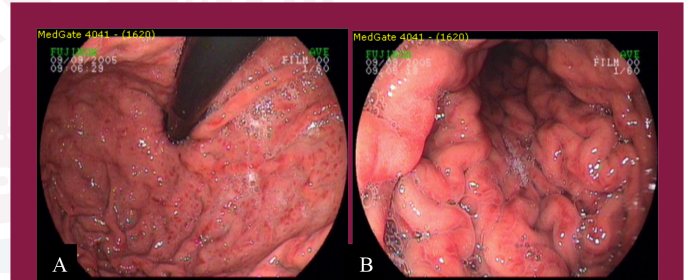
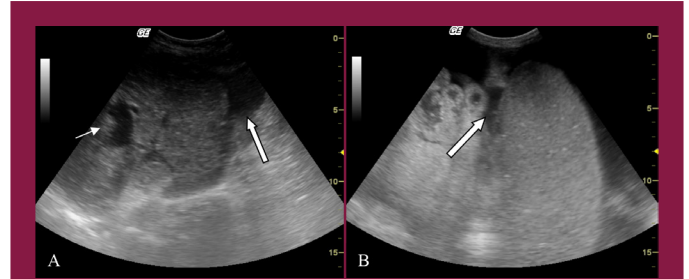
- Hepatik venöz basınç gradiyentine (HVPG &gt;12 mmHg ise risk fazla),

- Endoskopik kanama işaretlerinin varlığına bağlıdır.

**Non-invaziv Görüntüleme Yöntemleri****Ultrasonografi**

Ultrasonografi non-invaziv, ucuz, kolay yapılabilir olması nedeni ile en sık ve ilk istenen tetkiktir. Hem karaciğer parankimi, hem de damar yapıları hakkında bilgi verir (Resim 4). Tek dezavantajı yapana bağımlı olmasıdır. Tecrübeli ellerde özgüllüğü ve duyarlılığı yüksektir. PHT'de başlıca portal vende genişleme, splenomegali ve asit saptanır (Tablo 2). Portal ven çapını ölçmek kolaydır, ancak pozisyondan etkilenebileceği için geniş bir normal aralığı vardır (10-17 mm). Portosistemik kollaterallerin saptanmasında önemli bir bulgudur.

En kolay saptanan kollateral umbilikal vendir (Resim 4). Sol lob lateral ve medial segmentin arasındaki sol portal venden çıktığı

**Resim 3. Fundus (A) ve korpus (B) ağırlıklı portal hipertansif gastropati****Resim 4. A) Portal ven çapında genişleme (ince ok), karaciğer yüzeyinde düzensizlik, parankim ekojenitesinde artış ve heterojenite, karaciğer çevresinde asit (kalın ok), B) Splenomegali ve yaygın asit (kalın ok)**



görüldür. Ligamentum teres içinde ilerler ve karın duvarındaki periumbilikal venler ile birleşir. Diğer kolay saptanabilen kollateral koroner vendir. Sol lobun arkasında splenik venden kaynaklanır. Koroner vende tersine dönmüş akım (splenik venden gastroözofageal bileşkeye doğru) ve genişlemede PHT bulgusudur.

Ekstrahepatik PHT nedenlerinden trombozlarda lümen içi dolum defekti veya intralüminal eko şeklinde görülür. Trombüs hiperekoik, hipoekoik veya izoekoik görülebilir. Her zaman gri görüntülemeye izlenemeyebilir, renkli Doppler inceleme gerekebilir. Ayrıca PHT'nin en sık görülen nedenlerinden sirozda ultrasonografide karaciğerde parankim ekojenitesinde artış, yüzeyinde diffüz düzensizlik, sağ lobda atrofi, rejenerasyon nodülleri görülebilir.

### Doppler Ultrasonografisi

Doppler ultrasonografi damar sistemi hakkında daha ayrıntılı bilgi verir. PHT'deki hemodinamik değişiklikler karmaşıktır. Normalde, portal vendeki basınç vena cava inferior'dan 2-3 mmHg fazladır. Splanknik damarlardan kan akışına, intrahepatik dirence, portal ven tonusuna, vena cava superior ve hepatik venlerden kan çıkışına bağlıdır. Bu dengede herhangi bir yerdeki değişiklik PHT'ye neden olur. PHT basıncın 11 mmHg üzerinde olmasıdır. Portal ven normalde karaciğer kan akımının %75'ini sağlar. Bu nedenle sistemik venler ve sağ atriyumdan izoledir. Kalbin kasılması ve gevşemesinden etkilenmez. Sonuç olarak portal akım pulsatil değildir veya çok az bir pulsasyon gözlenebilir. Antegrad portal akım hepatopedaldır. Hepatik venler sağ atriyumun yanından vena cava inferior'a dökülür. Atriyumun kasılması ve gevşemesinde etkilenerek trifazik bir akım paterni gösterir. Antegrad hepatik akım karaciğerden uzaklaşır ve hepatofugal olarak adlandırılır. PHT'de başlangıçta portal ven basıncı artar. Karaciğerde portal akım korunur. Yine de karaciğer içindeki akım potansiyel portosistemik kollaterallerdeki dirence eşit hale gelir ve kanın bir kısmı kollaterallere bölünür. Portal akım azaldığında hepatik arter akımı artar. Sinüzoid ve santral venlerdeki direnç arttığında yüksek basınçlı hepatik arter akımının hepatik venlerdeki normal kanallara ulaşması güçleşir. Hepatik arterdeki akımın bir kısmı portal sisteme kayar (prebilyer pleksus ve vazo vazorumlar ile) ve portal akım tersine döner. Portal vende retrograd akım (hepatofugal) sonografik olarak PHT'nin spesifik bulgusudur. Portal venin genişlemesi PHT tanısında minimal önemlidir. Erken bulgular arasında dilate hepatik arter, süperior mezenterik vende normal solunumsal değişikliklerin kaybolması, koroner ven çapının >4 mm sayılabilir. Postsinüzoidal PHT'de proksimal vena cava inferior ve hepatik venlerde tromboz ve tümör kompresyonu izlenebilir. Akut trombozda, hepatik ven genişlemiş ve hipoekoik görülür. Tam tıkanmada akım görülmez. Kronik trombozda hepatik venler görüntülenemez. Şüpheli durumlarda kontrastlı venografi ile damar yapıları net değerlendirilir. Portal ven

dalları ve hepatik venler normalse intrahepatik PHT nedenleri araştırılmalıdır. Karaciğerin yapısal değişiklikleri öncelikle damarları indirekt olarak etkiler. Erken sonografik bulgular gri görüntülemeye görüntülenebilen hepatik venöz değişikliklerdir. Hepatik venlerde dolum azalır, sınırları belirsizleşir. Fibroz ilerledikçe, parankim heterojen hale gelir, karaciğer yüzeyi engebeli olur. PHT ilerledikçe portal ven genişler ve ortalama akım düşer. Hepatik venlerdeki fizyolojik trifazik akım kaybolur. Portal venin kavernoöz transformasyonu, tromboze portal ven nedeni ile gelişmiş periportal kollaterallerden oluşur. PHT en güvenilir bulgularından biride kolletarellerin varlığıdır.

Endoskopik USG son yıllarda yeni gelişen ve pek çok alanda yararları tartışmasız bir yöntemdir. Ancak PHT'de varislerin belirlenmesinde standart gastroskopik tekniğe üstünlüğü gösterilmiş değildir.

### Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans görüntüleme

Sirotik hastalarda erken parenkimal değişiklikler BT'de görülemeyebilir. Sirozun ileri evrelerinde hacim azalır. Kontürde nodülarite, kaudat lobda ve sol lob lateral segmentte büyüme tipiktir. BT'de ayrıca PHT'nin bulgularından olan varis, kollateraller ve splenomegaliyi net olarak gösterir. Kollateraller ve varisi görüntülemeye USG'ye üstündür. Ayrıca BT portal anjiyografi non-invaziv ve damar yapılarını ayrıntılı göstermede yararlıdır. Manyetik rezonans PHT tanısı için kullanılmaktan daha çok sirotik nodülleri HCC'den ayırt etmeye yararlıdır. Ayrıca damar yapıları MR anjiyografi ile çok detaylı şekilde incelenmektedir. Bu nedenle invaziv anjiyografiye çok nadiren ihtiyaç duyulmaktadır.

### İnvaziv yöntemler

Venografi, portal sistemi net olarak gösterir. Ancak non-invaziv görüntüleme yöntemleri ile şüphede kalınan durumlarda özellikle şant cerrahisi, karaciğer rezeksiyonu veya karaciğer nakli öncesinde yapılır.

**Splenoportografi;** intrahepatik ve ekstrahepatik PHT ayırımı için önemlidir. Basınç ölçümü, kollaterallerin varlığını göstermek için yararlıdır.

**Arteriyel portografi;** arteriyovenöz fistülleri gösterir. Splenektomili hastalarda da kullanılabilir. Portal veya splenik ven trombozunda mezenterik venin açık olup olmadığını gösterir. Çölyak trunkus femoral arterden kateterize edilir. Splenik arter, splenik ven ve portal vene döner. Benzer şekilde superior mezenterik artere yapılan bolus kontrast enjeksiyonu süperior mezenterik ve portal vene döner.

**Hepatik ven kateterizasyonu** ile portal basınç ölçülebilir. Femoral venden girilerek hepatik ven kateterize edilir. Bu yöntemle serbest ve tıkalı (*wedged*) basınç ölçümleri yapılır. Tıkalı ven basıncı intrahepatik sinüzoidal basıncı yansıtır. Kateter hepatik ven içinde serbest iken ölçülen basınç serbest basınçtır. Ayrıca kateter tıkalı hepatik ven pozisyonunda iken karbondioksit

enjeksiyonu hepatic venöz ve portal venöz sistemin mükemmel görüntülenmesini sağlar.

Klinikte portal basınç gradyenti hepatic ven tıkalı ve serbest basınç arasındaki farkı belirtir ve hepatic ven basınç gradyenti olarak adlandırılır (HVBG). Normalde fark 2-3 mmHg'dir. Bu fark 12 mHg'yi aşarsa varis kanama riski artar. Ayrıca prognozuda gösterir. Presinüzoidal PHT'de HVBG yoktur, çünkü hepatic ven tıkalı basıncı normaldir. Postsinüzoidal intrahepatik PHT'de hepatic ven tıkalı basınç yüksek olduğu için HVBG'si yüksektir. Ekstrahepatik postsinüzoidal PHT'de hepatic venin serbest ve tıkalı basınçları yüksektir.

Portal hipertansiyon komplikasyonunu olarak kanama geliştiğinde

- Kanama kontrolü,
- Kanamanın tekrarının önlenmesi,
- Komplikasyonların önlenmesi hedeflenmelidir.

#### **Kanama kontrolü;**

Medikal

- Farmakolojik tedavi (somatostatin, terlipresin)
- Endoskopik girişimler (band ligasyonu, glubran, skleroterapi)
- Mekanik kompresyon (Sengstaken-Blakemore)

Girişimsel radyoloji (TİPS)

Cerrahi

- Porto-sistemik şant operasyonları
- Özofagus transeksiyon ve devaskularizasyon operasyonları
- Karaciğer transplantasyonu

**Özet olarak;** iyi bir anamnez ve fizik muayene ile laboratuvar bulguları da birleştirilince gelişen teknoloji ile invaziv yöntemlere ihtiyaç duyulmadan PHT tanısı rahatlıkla konulabilir. PHT sirotik veya non-sirotik olabilir. Ayırımında klinik bulguları (asit, splenomegali, hipersplenizm) değerlendirmek önemlidir. Endoskopi ile özofagogastrik varislerin derecelendirilmesi kanama riskini belirlemede önemlidir.

#### **KAYNAKLAR**

1. Ökten A. Portal Hipertansiyon. Okten A, Mungan Z, Çakalolu Y, editörler. Gastroenterohepatoloji. 1. Baskı Nobel Tıp Kitapevi. İstanbul; 2001;433-67.
2. Merli M, Nicolini G, Angeloni S, et al. Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients. J Hepatol 2003;38:266-72.
3. O'Donohue J, Ng C, Catnach S, Farrant P, Williams R. Diagnostic value of Doppler assessment of the hepatic and portal vessels and ultrasound of the spleen in liver disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 2004;16:147-55.
4. Nghiem HV, Winter TC 3rd, Mountford MC, et al. Evaluation of the portal venous system before liver transplantation: value of phase-contrast MR angiography. AJR Am J Roentgenol. 1995;164:871-8.
5. Debernardi-Venon W, Bandi JC, García-Pagán JC, et al. CO(2) wedged hepatic venography in the evaluation of portal hypertension. Gut 2000;46:856-60.



# HEPATİK KOMA

Doç. Dr. Sabiye Akbulut

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

## GİRİŞ VE TANIM

Karaciğer vücutta birçok hayati görevde rol alan ve 500'den fazla işlevi olan bir organdır. Karaciğer vücut ağırlığının %2'sini oluşturur; yetişkinlerde yaklaşık 1,4-1,6 kg ağırlığındadır. Sağ ve sol iki anatomik loptan oluşur. Fonksiyonel olarak 8 segmente ayrılır.

### Karaciğer Sirozu (Dünya Sağlık Örgütü'nün Tanımı)

Karaciğeri yaygın olarak tutan, normal yapının yerini anormal nodüllerin alması ve fibrozis ile ortaya çıkan değişim olarak tanımlanır. Sirozun görülme sıklığı 2-3/10.000 kişidir. Karaciğer sirozu geliştikten sonra hayatı tehdit eden bazı komplikasyonlar gelişir. Bunlar:

### Karaciğer Sirozunun Komplikasyonları

- Asit
- Özofagus varis kanaması
- Hepatik ensefalopati (HE) (hepatik koma, porto-sistemik ensefalopati)
- Hepatorenal sendrom
- Hepatopulmoner sendrom
- Portopulmoner sendrom
- Hepatosellüler karsinomdur.

### Hepatik Ensefalopatinin Tanımı

HE, ciddi karaciğer disfonksiyonu olan hastalarda görülen, farklı nedene bağlı bir nörolojik ve/veya metabolik hastalık olmaksızın, bir dizi reversibl nöropsikiyatrik değişikliklerle karakterize bir sendromdur.

Patogenetik mekanizması tam olarak anlaşılamayan bu hastalığın klinik tablosu, mental fonksiyonlardaki hafif farklılaşmadan derin komaya kadar değişen bir çeşitlilik gösterir. Terminolojide değişik ifadelerle adlandırılmasına karşın "Hepatik koma", "HE", "Porto-sistemik ensefalopati" deyimleri kullanılmaktadır.

## EPİDEMİYOLOJİ

Kronik karaciğer hastalığı nedeni ile ABD'de yılda yaklaşık 110.000 yatış olmaktadır. İlk ataktan sonra ve her yatış sonrası

sürvi azalmaktadır. 45-55 yaş arasında tüm ırk ve de her iki cinste kanser, kalp hastalığı ve kazalara bağlı ölümlerden sonra 4. sırada yer alır.

## ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Etiyolojide tüm kronik karaciğer hastalıkları, en sık olarak da viral hepatitler (kronik hepatit B, kronik hepatit C, alkol vs.) yer alırken, diğer karaciğer hastalıkları (otoimmün hepatit, non-alkolik steatohepatit) daha nadirdir.

Patogeneizde çeşitli hipotezler varsayılmaktadır. Bunlar:

- Amonyum entoksikasyon hipotezi,
- Yalancı nörotransmitterler hipotezi,
- Aminoasit dengesizliğine ait hipotez,
- Gama-aminobutirik asid (GABA) hipotezi,
- Birçok toksinin sinerjistik etkileri hipotezidir.

Amonyum entoksikasyon hipotezi: Normal fizyolojik sürecin bir parçası olarak, kolonik bakteriler ve bağırsak mukozal enzimleri, diyet proteinlerini parçalara ayırır ve bu da bağırsaktan portal dolaşımına amonyak salınımıyla sonuçlanır. Normalde, amonyak karaciğerde üre haline dönüşür. Karaciğer yetmezliği veya portosistemik şantı olan birçok insanda, portal dolaşıma salınan amonyak, karaciğer tarafından yeterince elimine edilmez ve sistemik dolaşımda yüksek seviyelerde birikir. Bağırsak portal ven kanının karaciğerde metabolize olmadan sistemik dolaşıma karışması söz konusudur. Sistemik dolaşımdaki amonyak santral sinir sistemine (SSS) ulaştığında ise:

- Beyindeki astrositler (Alzheimer tip 2 astrosit) amonyağı glutamine dönüştürürler.
- Astrositlerde biriken yüksek glutamin seviyeleri hücre içine su çekmek için bir osmolit görevi görür ve bu da astrosit şişmesine neden olur. Dolaşımdaki yüksek amonyak seviyelerinin sonucu serebral ödem ve intrakraniyal hipertansiyon gelişir.
- Oksidatif stres, nörosteroidler, sistemik inflamasyon, artmış safra asitleri, bozulmuş laktat metabolizması ve değişmiş kanbeyin bariyeri geçirgenliği gibi diğer faktörler HE sürecine katkıda bulunabilir.

Yalancı nörotransmitter hipotezi: Hepatik deaminasyon yetersizliği nedeniyle bazı aminlerin miktarı artar ve sonrasında SSS'ye geçerler; burada normal nörotransmitterler (dopamin, norepinefrin) ile yarışmaya girerek onları inhibe

ederler ve benzer yapıya sahip fakat etkileri zayıf yalancı nörotransmitterlerin (octapamin, feniletanolamin) oluşumuna neden olurlar. Bu değişikliğin net fizyolojik sonucu ise nöral uyarının azalması, inhibisyonun artması şeklinde olur.

Aminoasit dengesizliğine ait hipotez: Karaciğer hastalığında bazı aromatik a.a'ler (tirozin, fenilalanin ve triptofan) artarken; bazı dallı zincirli a.a'ler (valin, lösin ve izolösin) ise azalmıştır. Aromatik amino asitler yalancı nörotransmitterin prokürsörüdürler.

GABA hipotezi: Plazma GABA düzeylerinde ve reseptör yoğunluğunda artma olur. GABA nöroinhibitör etkiye sahiptir. Amonyum GABA-erjik nöronların aktivitesini artırır.

Toksinlerin sinerjistik etkileri: Manganez, astrositlerde patolojik değişikliklere neden olur. Merkaptanlar, nöron membranında Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase ve üre oluşumunu inhibe eder, mitokondride elektron transportunu bozar.

## PATOLOJİ

Hepatositler dereceli olarak izole olurlar. Bunun sonucu olarak hepatositlerin sinuzoidlere bakan kısmında defenatrasyon oluşur. Subendotelial kollajen birikimi intrahepatik porto-sistemik kollateral formasyonu oluşur. Fibrositler tarafından makrositlerin izolasyonu vardır. Bu izolasyon detoksifikasyonu bozma yanında hepatosit kitlesini ve/veya fonksiyonunun azalmasına neden olur. Bu işlem aynı zamanda portal ven yoluyla hepatotrofik substanslardan hücreleri yoksun bırakmaktadır.

## KLİNİK

HE karaciğer hastalığının durumuna göre 3'e ayrılır:

**Tip A Hepatik Ensefalopati:** Akut karaciğer yetmezliği ile birlikte görülür. Akut gelişen bir klinik tablodur. Son 8 hafta içinde ortaya çıkan bir karaciğer hastalığı vardır. Karaciğerde akut hepatosellüler yetmezlik bulunması, presipitan faktörlerin bulunmaması, serebral ödeme sık rastlanması, kollateral venlerin çok nadir görülmesi ve sağkalım oranının çok düşük olması ile karakterizedir. Tedavi nadiren etkilidir, karaciğer transplantasyonu tek tedavidir.

**Tip B Hepatik Ensefalopati:** Porto-sistemik bypass ile birlikte (intrensek hepatosellüler yetmezlik olmaksızın) karaciğerde hepatosellüler bir bozukluk olmamasına karşın çok gelişmiş bir porto-sistemik şant söz konusudur. Karaciğer biyopsisi örnekleri ya normal olarak bulunur ya da çok hafif histopatolojik değişiklikler vardır. Diğer özellikleri yönünden tip C'den farklıdır. Az rastlanan bir HE tipidir.

**Tip C Hepatik Ensefalopati:** Genellikle karaciğer sirozunda gelişen ensefalopati tip C HE'dir. Siroz ve porto-sistemik şantla birlikte görülür. Kronik (6 aydan daha eski) bir karaciğer hastalığı vardır. Zemininde, hepatosellüler yetmezlikle birlikte portal hipertansiyon bulguları (asit ve yaygın kollateraller) vardır.

Kronik veya tekrarlayan bir seyir göstermesi, sıklıkla presipitan olayları takip etmesi, beyin ödeminin çok nadir olması, sağkalım oranının yüksek olması; kaşeksi, arteriyel örümcek ve palmar eritem gibi kronik hepatik disfonksiyon bulguları bulunması ile karakterizedir.

Tip C HE'li bir hasta şu şekillerde prezente olur:

1. Minimal hepatik ensefalopati: Mental durum hiçbir zaman tam olarak bozulmamıştır; ancak psikometrik ve nöropsikolojik testlerle (sayı birleştirme testi ve yıldız çizme) saptanır.
2. Aşkar hepatik ensefalopati: İki şekilde karşımıza çıkar.
  - a. Akut: Karşımıza tek bir epizod ile çıkabileceği gibi birbirinden mental durumun normal olduğu aralıklarla ayrılmış birden fazla epizod ile de çıkabilir.
  - b. Kronik: Burada mental durumdaki değişiklikler temeldeki anormallığe eklidir. Hasta epizodlar arasında en iyi ihtimalle anormal bir temel değere döner; epizodların bazıları arasında anormal temel değere bile dönemediği gözlenir.

## Klinik Belirtiler

Şuur bulanıklığı, hafif mental değişikliklerden derin komaya kadar değişir. HE'nin evreleri vardır (Şekil 1). Bunlar HE'nin evreleri (West Haven Kriterleri) olarak bilinir.

Nöromusküler değişiklikler: Asteriks, hiperaktif derin tendon refleksleri ve hatta geçici deserebre postür bile gözlenebilir. Fötor hepatikus, nefesin fare idrarı gibi kokması ve asidoza bağlı olarak hiperventilasyon görülebilir.

Nöropsikiyatrik bulgular; bilinç, kişilik, zeka ve konuşmada değişiklikler, uyku bozuklukları, spontan hareketlerde azalma, apati, cevapların yavaş ve kısa olması. Şahsiyet değişiklikleri; çocuksu davranışlar, iritabilite ve aileye olan ilginin kaybolması. Daha ileri dönemde yalnızca yoğun ve sürekli uyarılara cevap verme hali. Mental bozukluk, nöromusküler anormallikler,

Evre	Mental durum	Nörolojik belirtiler
1	Hafif konfüzyon: dikkatte ↓, iritabilite, uyku düzenin bozulması	İnkoordinasyon, tremor, yazı yazmada bozulma
2	Uykusuzluk, şahsiyet değişiklikleri, oryantasyon bozukluğu	Asterix, ataksi, dizartri
3	Somnolaş, aşkar oryantasyon bozukluğu, belirgin konfüzyon, konuşma bozukluğu	Hiperrefleksi, kas rijiditesi, Babinsky (+)
4	Koma	Ağrıya cevapsızlık, deserebre postür

Şekil 1. Hepatik ensefalopatinin evreleri (West Haven Kriterleri)

flapping tremor (hepatik prekoma için spesifik değildir; üremi, solunum ve ciddi kalp yetmezliklerinde de gözlenebilir), fetör hepatikus ve hiperventilasyon görülebilir.

## TANI

Bilinen ya da şüpheli karaciğer sirozu olan her hastada mental durumdaki değişiklikler başka bir sebep bulunana kadar HE olarak kabul edilmelidir.

### Laboratuvar Bulguları

- Amonyak tayini
- Psikometrik testler
- Elektrofizyolojik testler
- Elektroensefalografi
- Beyin omurilik sıvısı analizi
- Görüntüleme yöntemleri
- Manyetik rezonans görüntüleme
- Tek foton emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi.

### Ayırıcı Tanı

1. Metabolik ensefalopatiler: Hiponatremi, hipoksi, hiperkapni, hipoglisemi
2. Toksik nedenler: Hipnotikler, trankilizanlar, analjezikler; alkol; ağır metaller,
3. Wernicke ensefalopatisi: Derin malnütrisyon ve alkolizmle birlikte
4. Hepato-lentiküler dejenerasyon (Wilson hastalığı)
5. Fonksiyonel psikoz (depresyon, paranoya vb.)
6. İntrakraniyal hastalıklar.

## TEDAVİ VE PROGNOZ

Tedavinin temelini gastrointestinal traktustaki nitrojen yükünün azaltılması, presipitan faktörlerin uzaklaştırılması, klinik tablonun ortaya çıkmasına neden olan herhangi bir metabolik ve/veya elektrolit bozukluğu varsa bunun düzeltilmesi oluşturur.

Presipitan faktörler gastrointestinal sistem kanaması, enfeksiyon (spontan bakteriyel peritonit, pulmoner ve üriner enfeksiyon vb), sepsis, azotemi, sıvı-elektrolit bozukluğu (kusma, ishal, diüretik kullanımı, geniş parasentez gibi), konstipasyon, aşırı proteinli diyet ve SSS'yi etkileyen ilaç kullanımı, alkol alımı veya alkol alımının kesilmesi, transjuguler intrahepatik portosistemik şant uygulanması araştırılmalıdır.

- Diyet, tedavide önemlidir. Diyette ciddi protein kısıtlaması önerilmez; günde 1,2-1,5 g/kg protein verilmeli; sebze ve süt proteinleri, daha uygun azot oranına sahip olması nedeniyle hayvansal proteinlere tercih edilmelidir. Dalı zincirli amino asit takviyesi semptomları hafifçe düzeltilmesine rağmen, bu takviyenin faydaları kanıtlanmış değildir.

Laktuloz absorbe olmayan bir disakkarid olup, intestinal nitrojen yükünün azaltılmasında kullanılır. İnce bağırsakta laktulozu parçalayacak bir enzim olmadığı için alındıktan bir müddet sonra değişmeden kolona geçer. Kolon lümeninde osmotik basınç yükselir, asidite fazlaşır, pH düşer, kolon motilitesi ve salgıları artar. Bu şekilde laktuloz etkisiyle yumuşak ve şekilli defekasyon olur. Laksatif etki 1-3 gün içinde belirgin hale gelir. Kalın bağırsaktaki amonyak ve amonyum iyonu laktuloz etkisi ile çabuk dışarı atıldığından bunların birikimi ve absorpsiyonları azalır ve böylece kandaki amonyak seviyesi düşer.

- İlk dozlama: Akut aşikar HE tedavisinde laktulozun başlangıç dozu, hastanın en az iki yumuşak gaita çıkışına sahip olana kadar her 1 ila 2 saatte bir 25 mL (16,7 g) oral süspansiyondur.
- İdame: Laktulozun ilk etkisi elde edildikten sonra; hastanın günde 2-3 kez, yumuşak gaita çıkışını sağlayan dozda tedaviye devam edilir. Bu doz tipik olarak günde 10 ila 30 g (15 ila 45 mL) aralığında olup; günde 2-4 kez verilebilir.

Tekrarlayan veya inatçı HE durumunda laktuloz süresiz olarak devam edilebilir. Eğer hasta komada ise nazogastrik tüpten veya rektal yoldan lavman olarak (1 L su, 6 ila 8 saat arasında) hasta oral almaya başlayınca kadar verilir.

HE tedavisinde zayıf olarak emilen antibiyotiklerden olan neomycin veya rifaksim kullanılabılır. Antibiyotikler genellikle laktuloz sonrası veya emilemeyen disakkaritlere tolerans göstermeyen hastalarda ikinci basamak ajanlar olarak kullanılır. Neomisinde ototoksitesite ve nefrotoksitesiteye dikkat edilmelidir.

- l-ornitin-l-aspartat sodyum benzoat: Bağırsakta nitrojen artıklarının atılımını kolaylaştırmak amacı ile kullanılır. Üre döngüsünü aktive eden ve amonyak klirensini artıran amino asitler olan ornitin ve aspartik asitin HE'yi iyileştirdiği gösterilmiştir.

Flumazenil, beyinde nörotransmitter anormalliklerin düzeltilmesinde kullanılabılır. GABA reseptörü antagonistidir.

Probiyotikler: Bağırsak bakterileri amonyak üretiminde merkezi bir rol oynadığından, probiyotikler kullanılarak bağırsak florasının değiştirilmesinin HE'de faydalı olabileceği konusunda bir teorem olmuştur.

Fekal mikrobiyal transplantasyon: Sirozlu hastalarda, *Lachnospiraceae* ve *Ruminococcaceae* dahil olmak üzere, potansiyel olarak yararlı birkaç bakteride azalma ve patojenik *Enterobacteriaceae* ve *Streptococcaceae*'nin artma eğilimindedirler. Uygun donörlerle yapılan çalışmalarda ensefalopati ataklarında azalma ve kognitif fonksiyonlarda düzeltilmeler saptanmıştır.

Tedaviye dirençli HE'de tedavi yaklaşımı; olası faktör/faktörlerin saptanarak tedavisi, karaciğer destek sistemleri, portosistemik şantların kapatılması yer alır.

Karaciğer transplantasyonu ise son evre HE hastalarında tek tedavi seçeneğidir.

## PROGNOZ

HE son dönem karaciğer hastalığıdır ve en önemli ölüm nedenlerinden birisidir. HE'nin erken tanınması ve zamanında tedavisi prognozu iyileştirir. HE tedavisi hiyerarşik bir düzen içinde yapılmalıdır. Tedavi prensipleri risk faktörünün zamanında eliminasyonu, akut nöropsikiyatrik anomalilerin bazal duruma getirilmesi; primer ve sekonder koruma önlemlerine uyulmasıdır.

## KAYNAKLAR

1. Ilan Nevah M, Fallon BM. Hepatic Encephalopathy, Hepatorenal Syndrome, Hepatopulmoner Syndrome, Hepatopulmonary Syndrome, and Other Systemic Complications of Liver Disease. In: Feldman M, Friedman

Lawrence S, Brandt Lawrence J, editors. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 2016:1577-1590.

2. Karasu Z. Karaciğer sirozu. İltar T, Özütemiz Ö, Aydın A, Tekeşin O (editörler). Klinik Gastroenteroloji ve Atlas. Güven Kitabevi, İzmir; 2011:1072-1081.
3. Hadjihambi A, Arias N, Sheikh M, Jalan R. Hepatic encephalopathy: a critical current review. Hepatol Int. 2018;12(Suppl 1):135-147.
4. Jaeger V, DeMorrow S, McMillin M. The Direct Contribution of Astrocytes and Microglia to the Pathogenesis of Hepatic Encephalopathy. J Clin Transl Hepatol. 2019;7:352-361.
5. Butterworth RF, McPhail MJW. L-Ornithine L-Aspartate (LOLA) for Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis: Results of Randomized Controlled Trials and Meta-Analyses. Drugs. 2019;79(Suppl 1):31-37.



# MİDE KANSERİ

Prof. Dr. Şule Poturoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

## GİRİŞ ve TANIM

Mide tümörleri metastaz potansiyeline göre benign ve malign olmak üzere ikiye ayrılır. Malign tümörlerin %90'ını adenokanserler oluşturur ve mide kanseri denince adenokanser akla gelir. Lenfoma, leomiyosarkom, gastrointestinal stromal tümör ve karsinoidler daha nadir görülen malign mide tümörleridir.

## EPİDEMİYOLOJİ

Türkiye'de en sık görülen kanserler arasında erkeklerde 5., kadınlarda 6. sıradadır. Dünya'da kansere bağlı ölümlerde erkeklerde 3., kadınlarda 5. sıradadır. Türkiye'de kansere bağlı ölümlerde ise erkeklerde 2., kadınlarda 4. sıradadır. Yeni tanı mide kanserlerinin %60'ı gelişmekte olan ülkelerdendir. Erkeklerde kadınlara göre 2 kat daha fazla görülür. Görülme sıklığı geniş coğrafi farklılıklar gösterir. En yüksek ve en düşük riskli popülasyonlar arasında 15-20 kat varyasyon vardır. Yüksek riskli bölgeler Doğu Asya (Çin ve Japonya), Doğu Avrupa, Orta ve Güney Amerika'dır. Düşük riskli bölgeler Güney Asya, Kuzey ve Doğu Afrika, Kuzey Amerika, Avustralya ve Yeni Zelanda'dır.

## ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Diyet, çevre şartları ve genetik eğilim etiolojide önemli rol oynar. Karbonhidrat ve tuzdan zengin beslenme, nitrattan zengin sular ve besinler, tütsülü etler, küflenmiş tahıl tüketimi, taze sebze ve meyveden fakir diyet riski artırırken pırasa, soğan, sarımsak türü besinler ve taze meyveler riski azaltır. E ve C vitamini nitrozamidlerin oluşumunu inhibe eder. Sigara ve obezite özellikle kardiyal lokalizasyonundaki mide kanseri riskini artırır. Alkolün etkisi daha zayıftır.

*Helicobacter pylori* gastriti, birinci derecede akrabalarda mide kanseri varlığı ve düşük sosyo-ekonomik düzey riski artırır.

Midenin premalign lezyonları; kronik atrofik gastrit, intestinal metaplazi, displazi, adenomatöz mide polipi, Billroth II ameliyatı, gastrik ülser ve Ménétrier hastalığıdır.

Lauren sınıflandırması, mide kanserinin iki ana alt tipini, intestinal ve diffüz tiplerini ayırt eder. Lauren sınıflandırması

mikroskopik ve makroskopik farklılıklar içerir. İntestinal tiplerinin, kronik atrofik gastrit ve intestinal metaplazi ile ilişkili olduğu, diffüz tiplerin ise normal mide mukozasından kaynaklandığı varsayılmıştır. İntestinal tip daha sık distal midede genellikle uzun süredir devam eden prekanseröz bir lezyondan sonra gelir (Şekil 1). Lokalizasyon giderek distalden proksimale doğru kaymaktadır. Bunların çoğu *Helicobacter pylori* enfeksiyonu ile ilişkilidir. Atrofik gastrit olgularının %10'unda 10-20 yıllık süreçte mide kanseri gelişir. Genç hastalar arasında diffüz tip hakimdir. Diffüz tipte gland formasyonu yoktur, sitolojik olarak az differansiyedir, taşlı yüzük hücreler içerebilir. Genetik yatkınlığın olduğu düşünülmektedir. Tüm mide kanserlerinin %10'u aile ile ilişkilidir. Familial adenomatöz polipozis, herediter non-polipozis kolorektal kanser gibi genetik hastalıklarda da mide kanseri riski artmıştır (Şekil 1).

Mide kanserinin makroskopik büyüme paternine (Borrmann sınıflaması) göre dört tipi vardır. Tip 1 polipoid kütleler şeklindedir. Tip 2 ülseratif, Tip 3 infiltratif ülseratif ve Tip 4 diffüz infiltratifdir (linitis plastika). Yüzeysel yayılım gösteren karsinomlar muskularis propriayı invaze etmezler ve rezeksiyona uygundur. Linitis plastika desmoplastik reaksiyonla giden agresif tümördür.

## KLİNİK

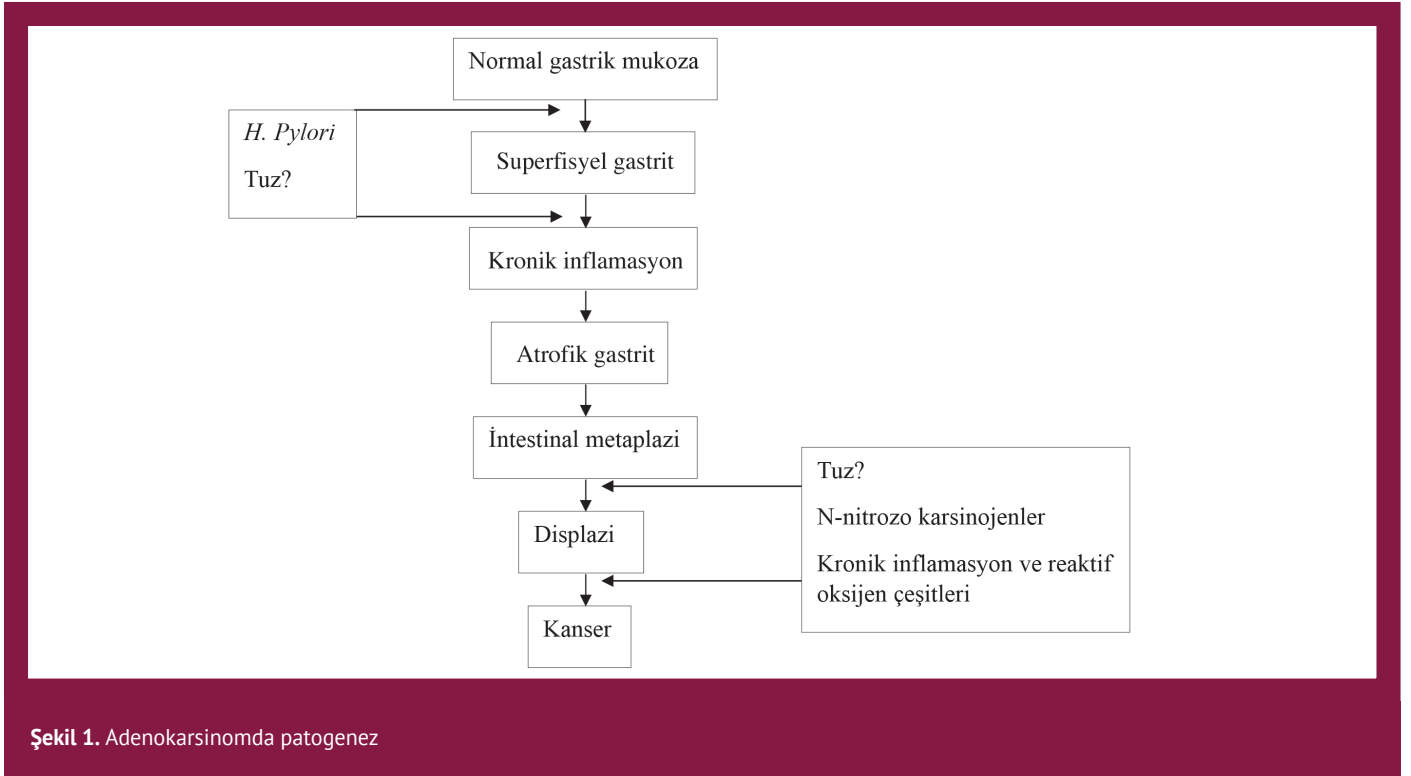
Klinik belirtiler, tümörün yerleşim yerine göre değişir. Özofagus alt uç ve kardiyada yerleşmişse yutma güçlüğü, regürjitasyon, fundusta ise çabuk doyma ve şişkinlik, antrum lokalizasyonunda kusma, pilorda yerleşmişse şişkinlik ve kusma ön plandadır. Karın ağrısı, kilo kaybı, bulantı, iştahsızlık, dispepsi, kanama diğer belirtilerdir.

Fizik muayenede epigastrik kütle, hepatomegali, asit, sol supraklaviküler lenfadenopati (Virchow nodülü), sol anterior aksiller lenfadenopati (Irish gangliyonu), umbilikal nodüller (sister Mary Joseph nodülleri), over kütleleri (Krukenberg tümörü) saptanabilir.

## RADYOLOJİ

Direkt ve baryumlu pasaj grafileri kullanılabilir. Ancak bu incelemeler artık nerdeyse terk edilmiştir. Altın standart biyopsi





Şekil 1. Adenokarsinomda patogenezi

alma imkanı da tanıyan endoskopik incelemidir. Bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme ve endoskopi ultrasonografi ve pozitron emisyon tomografisi evreleme için kullanılır.

## LABORATUVAR BULGULARI

Laboratuvar bulguları genellikle non-spesifiktir. Sıklıkla sızıntı şeklinde kanamaya bağlı demir eksikliği anemisi, gaitada gizli kan pozitifliği ve kilo kaybı olanlarda hipoproteinemi görülür. Karaciğer metastazlarında özellikle alkalefosfataz yüksekliği olmak üzere karaciğer enzimleri yükselebilir.

## AYIRICI TANI

Akut gastrit, bakteriyel gastrit, viral gastrit, kronik gastrit, özofagus kanseri, özofagal darlık, özofajit, ince bağırsak malign tümörleri, non-Hodgkin lenfoma, peptik ülser ayırıcı tanıya girer.

## TEDAVİ ve PROGNOZ

Mide kanseri teşhisi koyulduktan sonra hastalığın ne kadar ilerlediğini belirlemek için evreleme yapılır. Evreleme TNM sınıflamasına göre yapılır. İnvazyon submukozada sınırlı ise T1, muskularis propriyayı invaze etmişse T2, serozayı penetre etmişse T3, komşu dokular invaze ise T4 olarak adlandırılır. Nodal metastaz yoksa N0, 3 cm dahilindeki nodal tutulum

N1, daha uzak gangliyon tutulumu N2 olarak tanımlanır. Uzak metastaz varsa M1'dir. Evre 1 tümör; T1/2 N0M0, evre 2 tümör; T1N2/T2N1 M0, evre 3 tümör; T2N2/T3N1/T4N0 M0, evre 4 tümör; T4N2M0 veya M1 olan tümörlerdir.

Erken evre kanserlerde endoskopik mukozal veya submukozal rezeksiyon yapılabilir. Tek küretif tedavi seçeneği cerrahidir. Bunun dışında kemoterapi, kemoradyoterapi, intraperitoneal kemoterapi hastanın durumuna göre uygulanabilir. İleri evre, ameliyat edilemeyen ve mide çıkış yolu obstrüksiyonu yapan kanserlerde cerrahi gastrojejunostomi yapılabilir veya stent uygulanabilir.

Küretif rezeksiyon yapılan hastalarda 5 yıllık sürvi %25'tir. Erken evre mide kanserlerinde ise lenfatik tutulumuna göre 5 yıllık sürvi %70-95 arasında değişir. Uzak metastaz varlığı ve peritoneal karsinomatozis varlığında ise 6-12 ay'dır. Diffüz tip ve taşlı yüzük hücreli tümörlerde prognoz intestinal tipe göre daha kötüdür. Distal tümörlerde proksimal tümörlere göre prognoz daha iyidir.

## KAYNAKLAR

1. Abrams JA, Wang TC. Adenocarcinoma and Other Tumors of the Stomach. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Sleisengers & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. Philadelphia: Saunders Elsevier 2010:887-906.
2. Sitarz R, Skierucha M, Mielko J et al. Gastric cancer: epidemiology, prevention, classification, and treatment. Cancer Management and Research 2018;10:239-48.

# OTOİMMÜN HEPATİT

Prof. Dr. Şule Poturoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

## GİRİŞ ve TANIM

Hepatositlere karşı gelişen, otoantikörlerle karakterize, otoimmün kökenli ilerleyici, inflamatuvar bir karaciğer hastalığıdır. Her yaşta insanı etkileyebilir ancak puberte ve 4-6. dekadlarda pik yapar. Kadınlarda görülme oranı erkeklere göre 3-4 kat daha fazladır.

## EPİDEMİYOLOJİ

Genetik faktörlerin etkisi de düşünülürse otoimmün hepatit oranı bölgelere göre değişiklik gösterir. Kuzey Avrupa'da yıllık insidans 1,9/100.000 iken yıllık prevalans 16,9/100.000'dir. Kuzey Amerika'da kronik karaciğer hastalıkları içindeki otoimmün hepatit oranı %11-23 arasındadır. Asya-Pasifik bölgesinde ise Yeni Zelanda dışında (24/100.000) prevalans Japonya ve Çin verileri batıyla karşılaştırılabilir düzeydedir.

## ETİYOLOJİ ve PATOGENEZ

Nedeni tam olarak bilinmese de genetik duyarlılığı olan bir kişide (HLA B8, HLA B14, HLA DR3, HLA DR4 ve HLA Dw3) tetikleyici faktörlerin etkisiyle karaciğerde otoimmün hasarın başladığı varsayılır. Çevresel faktörler (virüs, bakteri, kimyasal maddeler) tetikleyiciler olarak işlev görebilir ve genetik duyarlı kişilerde otoantijenlere karşı tolerans kaybı olur. Karaciğerin otoantijenlerine immün yanıtlar moleküler benzerlik yoluyla tetiklenebilir. Bu modelde ekzojen patojenlere yönelik immün yanıt, yapısal olarak benzerlik gösteren vücudun kendi komponentlerine de çarpaz reaksiyon göstermektedir. Moleküler düzeyde ise doku uygunluk kompleksi majör histokompatibilite kompleksi ve T-hücre reseptörü antijeninin patogeneze rolü vardır. B-hücre fonksiyonunda da birtakım bozukluklar olmasına rağmen temel sebep T-hücre fonksiyonundaki bozukluktur. Otoreaktif T-hücreleri immün sistemden kaçmayı başarır ve bu durum inflamasyon ve nekroza yol açar.

## KLİNİK

Otoimmün hepatit, asemptomatik (%25-34) olup tesadüfen tanı konulabileceği gibi fulminan hepatit, siroz, hepatoselüler kanser gibi ileri hastalık tablosu ile de karşımıza çıkabilir. Hastaların %25-40'ında akut hepatit olarak başlar. Bunların %4-10'u fulminan hepatittir. Akut başlangıçlı olgular ya gerçek akut olgudur ya da kronik zeminde akut alevlenmedir. Başvuruda %25-30 olguda siroz vardır. Çocuklarda primer sklerozan kolanjit birliktelik sıklığıdır. Yaşlılarda ise siroz ile başlangıç sıklığıdır. Diğer otoimmün veya immün aracılı hastalıklarla birlikteliği yüksektir (Tablo 1). Halsizlik, yorgunluk (%86) en sık görülen semptomdur. Sağ üst kadranda ağrısı, iştahsızlık, kilo kaybı, bulantı, diyare (%28), ateş, sarılık, küçük eklemlerde artralji, gecikmiş menarş, amenore, kozmetik değişiklikler (akne, hirsutizm), kaşıntı (%36), kilo alımı görülebilen semptomlardır. Hastalık alevlenme ve remisyonlarla seyrederek fizik muayenede hepatomegali (%78), splenomegali, karında hassasiyet, sarılık ve periferik hepatoselüler yetmezlik bulguları bulunabilir.

## RADYOLOJİ

Ultrasonografi ilk seçenektir. Fibrozis derecesini saptamak için elastografi veya FibroScan, manyetik rezonans elastografi kullanılabilir. Hepatoselüler kanser taraması için manyetik rezonans görüntüleme yararlıdır.

Hastalığın kendisinden veya tedavide kullanılan kortikosteroidden dolayı kemik yoğunluk kaybı olabileceğinden senede bir kez kemik yoğunluk ölçümü önerilir.

## LABORATUVAR BULGULARI

Aminotransferazlardaki yükseklik ön plandadır, normalin birkaç katı olabileceği gibi akut dönemde 10-20 katını aşabilir. Kolestatik enzimler normal veya orta derecede artış gösterebilir. Alkalen fosfatazın aminotransferazlara oranı genellikle <1:5, bazı durumlarda ise <1:10'dur. İlk başvurusunda kronik semptomları veya sirozu olan hastalarda aminotransferaz yükselmeleri daha

**Tablo 1. Otoimmün hepatite eşlik edebilen diğer otoimmün hastalıklar**

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Otoimmün tiroidit</li> <li>• Tip 1 diyabet</li> <li>• Sjögren sendromu</li> <li>• Çölyak hastalığı</li> <li>• Ülseratif kolit</li> <li>• Romatoid artrit</li> <li>• Sistemik lupus eritematozus</li> <li>• Miks konnektif doku hastalığı</li> <li>• Dermatitis herpetiformis</li> <li>• Psöriyazis</li> <li>• Vitiligo</li> <li>• Ürtiker</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Coombs (+) hemolitik anemi</li> <li>• Kriyoglobulinemi</li> <li>• Fibrozan alveolit</li> <li>• Glomerülonefrit</li> <li>• Üveit</li> <li>• Myastenia gravis</li> <li>• Liken planus</li> <li>• Antifosfolipid sendromu</li> <li>• Pernisiyöz anemi</li> <li>• Periferik nöropati</li> <li>• İdiyopatik trombositopenik purpura</li> <li>• Gingivitis</li> </ul>
---	--

**Tablo 2. Otoantikörler ve prognostik değerleri**

Otoantikörler	Prognostik değeri
Anti-nükleer antikor (ANA) Anti-düz kas antikoru (ASMA)	OİH tip 1 için diagnostik
Karaciğer-böbrek mikrozomal antikoru (anti-LKM1)	OİH tip 2 için diagnostik
Anti-LKM3	HCV ile beraber olan otoimmün hepatitlerin %7'sinde
Anti-soluble liver antijen (SLA)	1. Diğer markerların yokluğunda yüksek spesifite 2. Nüks ve tedavi bağımlılığı için prediktör 3. DRB1*0301 4. Karaciğer yetmezliğinden ölümlerde sık rastlanır
Antiaktin	1. ASMA varlığı 2. Ağır klinik ve histolojik hastalık
Antikaraciğer sitozol tip 1(LC-1)	1. Diğer markerların yokluğunda görülebilir 2. Erken yaşta hastalık, diğer immün hastalıklarla birliktelik 3. Siroza hızlı progresyon
Anti-asialoglikoprotein reseptör (ASGPR)	Histolojik aktiviteyle korele
Perinükleer anti-nükleer nötrofil sitoplazmik antikor (pANCA)	OİH Tip 1'de tanıya yardımcı

az belirgindir. Otoimmün hepatitin karakteristik laboratuvar özelliği immünoglobulin G'de yükselmedir. İmmünoglobulin A ve immünoglobulin M seviyeleri tipik olarak normaldir. Karaciğer hastalığının derecesine göre bilirubin ve INR yüksekliği, hipersplenizm olmadan lökopeni ve trombositopeni görülebilir. Karaciğere spesifik olan ve organ spesifik olmayan otoantikörler patognomonik olmamasına karşın, otoimmün hepatit tanısında çok önemli testlerdir. Hem tanıda hem de otoimmün hepatit sınıflamasında ve prognostik değerlendirmede rol oynarlar (Tablo 2). Tip 1 otoimmün hepatit klasik tip olup otoimmün hepatitlerin %90'nını oluşturur. ANA, SMA veya anti-SLA/LP pozitifliği mevcut olup HLA DR3, DR4 ve DR13 doku gruplarında görülür. Tip 2 otoimmün hepatit %10 oranında görülür, otoantikörlerden anti-LKM1, anti-LC1, daha nadir anti-LKM3 saptanır. HLA DR3 ve DR7 doku gruplarında görülür. Genellikle çocukluk ve adölesan dönemde başlar, akut başlangıçlıdır.

## AYIRICI TANI

Otoimmün hepatit tanısı aslında dışlama tanısıdır. Akut veya kronik karaciğer hastalığı olan her hastada düşünülmelidir.

Özellikle hipergamaglobulinemi diğer otoimmün hastalıkların özellikleri varsa düşünülmelidir (Tablo 1). Tanı için karaciğer biyopsisinin de yer aldığı skorlama sistemleri geliştirilmiştir (Tablo 3,4). Karaciğer biyopsisinde, interface hepatit, hepatosit rozetleri, emperipolesis (bir hücrenin daha büyük bir hücrenin içine penetrasyonu), periportal fibrosis, lenfoid ve pleomorfik kolanjit (%7-12) görülebilecek mikroskopik bulgulardır.

Bazı hastalarda kolestaz enzimleri transaminaz değerlerinin üstünde bir artış gösterir. Bu durumda ayırıcı tanıda ekstrahepatik kolestaz, viral hepatitlerin kolestatik formu, primer biliyer kolanjit, primer sklerozan kolanjit veya otoimmün kolanjit mutlaka düşünülmelidir.

İlaça bağlı karaciğer hasarı da otoimmün hepatiti taklit edebilir. Otoimmün hepatitin klasik özelliklerine sahip hastaların %2-17'sinde öngörülemez bir kendine özgü veya aşırı duyarlılık ilaç reaksiyonu bulunmaktadır. Minosiklin, nitrofurantoin ve infliksimab en yaygın olarak suçlanmıştır. İlaç maruziyetinden hastalık başlangıç aralıklarına kadar geçen süre 1-8 haftadan 3-12 aya kadar uzayabilir. İlaçlara ve besin takviyelerine tüm maruziyetleri detaylandırmak gerekir.

**Tablo 3. Uluslararası Otoimmün Hepatit Çalışma Grubunun Otoimmün Hepatit skorlama sistemi**

Kategori	Değişkenler	Skor
Cinsiyet	Kadın	+2
ALP/AST oranı	>3	-2
	<1,5	+2
Gama globulin veya serum Ig G düzeyi	>2,0 kat yüksek NÜS	+3
	1,5-2,0 kat yüksek NÜS	+2
	1-1,5 kat yüksek NÜS	+1
	<1,0 kat NÜS	0
ANA, ASMA veya anti LKM-1	>1/80	+3
	1/80	+2
	1/40	+1
	<1/40	0
AMA	Pozitif	-4
Viral belirteçler	Pozitif	-3
	Negatif	+3
Hepatotoksik ilaç öyküsü	Var	-4
	Yok	+1
Alkol kullanımı	<25 gr/gün	+2
	>60 gr/gün	-2
HLA DR3 veya DR4	Var	+1
Eşlik eden immün hastalık	Tiroidit, sinovit, vb.	+2
Diğer karaciğerle ilişkili otoantikolar	Anti-SLA, anti-actin, anti-LC1, pANCA	+2
Histolojik özellikler	İnterface hepatit	+3
	Plazmosit infiltrasyonu	+1
	Rozet formasyonu	+1
	Karakteristik değişiklik yok	-5
	Biliyer değişiklikler	-3
	Diğer özellikler; yağlanma, granülom	-3
Tedavi cevabı	Tam yanıt	+2
	Relaps	+3
Tedavi öncesi skor	<b>Kesin tanı</b>	<b>&gt;15</b>
	<b>Muhtemel tanı</b>	<b>10-15</b>
Tedavi sonrası skor	<b>Kesin tanı</b>	<b>&gt;17</b>
	<b>Muhtemel tanı</b>	<b>12-17</b>

İlaçların oluşturduğu karaciğer hasarı ve otoimmün hepatit birlikteliği; otoimmün hepatitli hastada toksik hepatit, ilacın indüklediği gerçek otoimmün hepatit ve immün aracılıklı ilaca bağlı karaciğer hasarı olarak üç şekilde ortaya çıkabilir. Sonucunda tedavi kesilmesinden sonra nüks olmaz.

### TEDAVİ ve PROGNOZ

Tedaviye tek başına glukokortikoid veya azatiyoprin/6-merkatopurin ile kombine olarak başlanabilir. Glukokortikoid

ile indüksiyon tedavisinden sonra idame tedaviye geçilir. Mikofenolat mofetil, budesonid, siklosporin, takrolimus ve sirolimus gibi alternatif tedaviler, geleneksel tedaviye cevap vermeyen hastalara veya glukokortikoid yan etkilerini en aza indirebilmek için alternatif olabilir. Sirotik hastalarda budesonidle ilgili yeterince çalışma yoktur. Fulminan hepatit ve akut karaciğer yetmezliği olan hastalar, karaciğer yetmezliğinin yönetimi için gerekli merkezlere başvurmalıdır. Yetişkinlerde otoantikör seviyeleri, hastalık aktivitesiyle paralel değildir

Tablo 4. Otoimmün hepatit basit skorelama sistemi

Kategori	Değişkenler	Skor
ANA veya ASMA pozitif	≥1/40	+1
ANA veya ASMA pozitif LKM-1 pozitif SLA/LP pozitif	≥1/80	+2
	≥1/40	
	Herhangi bir titre	
IgG veya γ-globulin yüksekliği	> normal sınırın üzerinde	+1
	>1,1 kat normal sınırın üzerinde	+2
Karaciğer histolojisi	Tipik OİH özellikleri	+2
	Uyumlu özellikler	+1
	Atipik özellikler	0
Viral hepatit yok	Hayır	0
	Evet	+2
	<b>Kesin tanı</b>	<b>≥7</b>
	<b>Muhtemel tanı</b>	<b>6</b>

ve aktiviteyi izlemek için kullanılmamalıdır. Tedavinin amacı, ilaçlara ihtiyaç duyulmadan sürekli remisyon sağlamaktır. Ancak, bu noktaya hastaların sadece %10-40'ı ulaşabilir. Akut hepatit ve klasik başlangıçlı olanlar seyir açısından benzerdir (fulminanlar hariç). Tip 1'de tedavi cevabı iyi, tedavi yetersizliği nadir, nüks oranı değişkendir. Tip 2 genellikle akut başlangıçlı, klinik ve histopatolojik olarak ciddi seyirli, tedavi yetersizliği ve nüks sık görülür. Başvuruda (%25) siroz olanlarda 5 yıllık mortalite %58'dir. Şiddetli hastalığı olup da tedavi görmeyenlerin %40'ı 6 ay içinde ölür. Yaşayanların %40'ında siroz gelişir. İki yıl içinde de %54 olguda özofagus varisleri gelişmektedir. Otoimmün hepatit nedeniyle akut karaciğer yetmezliğinde olan hastalarda,

dekompanse sirozlu hastalarda ve hepatosellüler karsinomlu hastalarda karaciğer nakli gerekebilir. Otoimmün hepatitli hastaların %10-20'sinde karaciğer nakli gerekecektir.

## KAYNAKLAR

1. Czaja AJ. Autoimmun Hepatitis. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Sleisengers & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2010:1461-76.
2. Mack CL, Adams D, Assis DN. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From The American Association for the Study of Liver Disease. Hepatology 2020;72:671-722.
3. Akbayır N. Otoimmün Hepatit. Maltepe Tıp Dergisi 2019;11:55-67.



# PRİMER BİLİYER KOLANJİT

Prof. Dr. Şule Poturoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

## GİRİŞ VE TANIM

Önceleri primer biliyer siroz olarak adlandırılan bu hastalık tam olarak sirozun özelliklerini taşımadığı için sonradan primer biliyer kolanjit olarak adlandırılmıştır. İnterlobüler ve safra kanallarını tutan non-süpüratif destrüktif kolanjitte karakterize kronik kolestatik otoimmün bir karaciğer hastalığıdır.

## EPİDEMİYOLOJİ

Genellikle orta yaş kadınlarda görülür. Kadın erkek oranı 10:1'dir. Dünya'daki insidansı 0,3-5,8/100.000, prevalansı 1,9-40,2/100.000 civarındadır. En yüksek prevalans oranları Amerika Birleşik Devletleri, İngiltere ve Yunanistan'dan, en düşük prevalans oranları ise Avustralya ve Kanada'dan bildirilmiştir. Çoğu hastaya 30-65 (ortalama 39) yaşları arasında tanı konulmaktadır.

## ETİYOLOJİ ve PATOGENEZ

Primer biliyer kolanjitte ailesel yatkınlık vardır. Primer biliyer kolanjitli hastaların birinci derece yakınlarında görülme olasılığı 100 kat daha fazladır. Tetiği çeken immünolojik bir olay sonrasında supressör T-hücrelerinin sayısı ve fonksiyonlarında azalmayla, sitotoksik T-hücreleri safra kanal epitel hücrelerini infiltre eder ve aktive olan T-hücrelerinden salınan sitokinler karaciğer hasarı oluştururlar. Human lökosit antijen (HLA) Class 1 antijenlerinin sunumunda upregülasyon ve HLA Class 2 antijenlerinin *de novo* ekspresyonu sonucu immün aracılıklı safra kanal hasarı oluşur. Piruvat dehidrojenaz kompleksinin (PDC-E2) E2 alt birimine karşı immünolojik tolerans kaybı hastalığın karakteristiğidir, otoreaktif T- ve B- hücrelerinin aktivasyonu ve toplanması ile birlikte hastalığın serolojik işareti olan dolaşımdaki antimitokondriyal antikörlerin (AMA) üretimini tetikler. HLA-DR8 ve bazı popülasyonlarda HLA-DPB1 ile primer biliyer kolanjit ile birtelikeliler ilişkilendirilmiştir. Bu hastalarda gram (-) bakterilerle üriner sistem enfeksiyon sıklığı artmıştır. Etiyolojide bakteriler ve virüsler de suçlanmaktadır.

## KLİNİK

Hastaların %40-60'ı asemptomatiktir, tesadüfen tanı konulur. Asemptomatik faz 10 yıl sürebilir. Hastaların %50'si 5 yıl, %95'i 20 yıl içinde semptomatik olur. Halsizlik (%80) ve kaşıntı (%40-80) en sık görülen semptomlardır. Hastalık şiddeti ile ilişkili değildirler. Halsizliğin kaslardaki mitokondriyal disfonksiyon ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Kaşıntı geceleri ve dar kıyafetlerle artar. Gebelikte başlarsa gebeliğin intrahepatik kolestazi sanılabilir. Sağ üst kadranda ağrı, rahatsızlık hissi olabilir. Sıkka semptomları, ksantelazma, sarılık, hepatosplenomegali, dermografizm, onikomikoz görülebilen fizik muayene bulgularıdır. Ksantelazma sıklığı %15-50'dir. Yüksek serum kolesterol düzeyi ile ilişkilidir. Ksantelazma göz kapaklarında, ekstensör tendonların yüzeyinde görülür. Yeni tanı konulan hastaların yaklaşık %25-50'sinde deride hiperpigmentasyon mevcuttur, bunun sebebi olarak melanin depozitleri gösterilmektedir. İlerlemiş primer biliyer kolanjit olgularında gelişen malabsorbsiyon ve steatoreye bağlı yağda eriyen A, D, E, K vitamin eksikliklerine ait bulgular ortaya çıkabilmektedir. Hastalık siroza doğru ilerledikçe arteriyel örümcek, palmar eritem, çomak parmak, asit görülebilir.

Tiroid disfonksiyonu, sicca sendromu, CREST sendromu (calcinosis cutis, Raynaud phenomenon, esophageal dysmotility, sclerodactyly, telangiectasia), skleroderma, romatoid artrit çölyak hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalığı birlikte görülebilecek hastalıklardır. Daha nadir olarak dermatomyozit, sistemik lupus eritematosus, liken planus, idiyopatik trombositopenik purpura, membranöz glomerülonefrit, renal tubuler asidoz, selektif immünooglobulin (Ig)A eksikliği, meme kanseri transvers miyelit, pankreatik yetmezlik, pigmente safra taşları, pulmoner interstisyel fibrosis ile birlikte görülebilir.

## RADYOLOJİ

Abdominal ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans (MR) görüntüleme, MR-kolanjiyopankreatografi biliyer obstrüksiyonun dışlanması sağlar. Karaciğer parankim ekojenitesinde artış ve portal hipertansiyon ile uyumlu bulgular görülebilir. Portal hilusta lenfadenopati olguların %88'inde görülür.

Kemik yoğunluk kaybı olabileceğinden senede bir kez kemik yoğunluk ölçümü önerilir.

## LABORATUVAR BULGULARI

Biyokimyasal testlerin yaygın kullanımıyla hastalar semptom çıkmadan asemptomatik evrede yakalanabilir. Alkalen fosfataz genellikle 3-4 kat yüksektir, duktopeni ve progresyon göstergesidir. Gama glutamil transpeptidaz ve 5-nükleotidaz da alkalen fosfataza paralel olarak artar. Aspartat aminotransferaz ve alanin aminotransferaz 200 U/L'nin altındadır, normalin beş katı üzerindeki yükseklikler otoimmün hepatit ile örtüşme sendromunu düşündürür. Bilirubin genellikle ileri evrede yükselir ve kötü prognostik göstergedir. Serum safra asit düzeyleri yüksektir. Kolesterol %85 hastada yüksek bulunur, 1.000 mg/dL'yi bulabilir. IgM'de genellikle artmıştır. AMA belirleyici bir serolojik markıdır ve olguların %90'ının üzerinde pozitif olup karaciğer hasarının biyokimyasal ve histolojik belirtilerinden önce tespit edilebilir. Antinükleer antikor pozitifliği %70'tir. Diğer görülebilen antikorlar; anti-düz kas antikor, perinükleer antisitoplazmik antikor, anti-sentromer, anti-gp210, anti-sp100'dür. Portal hipertansiyona bağlı kanamalar nedeniyle demir eksikliği anemisi ve siroz gelişen olgularda trombositopeni ve lökopeniye rastlanabilir.

## AYIRICI TANI

Hastalığa tanı koyabilmek için diğer kolestaz nedenleri ekarte edilmelidir. Alkalen fosfataz yüksekliği, ekstrahepatik safra yollarında obstrüksiyonu olmayan kaşıntı, yorgunluk semptomları olan bir kadın hastada primer biliyer kolanjit düşünülmeli, eşlik eden otoimmün hastalık da varsa özellikle (Sjögren sendr. vb.) akla gelmelidir. Hiperpigmentasyon, pruritus, AMA (+)'liği, hiperkolesterolemi primer biliyer kolanjit düşündürür. Erkek hasta veya yaş <30 veya >65 ise başka tanılar da düşünülmelidir. Ayırıcı tanıya birçok hastalık girer (Tablo 1).

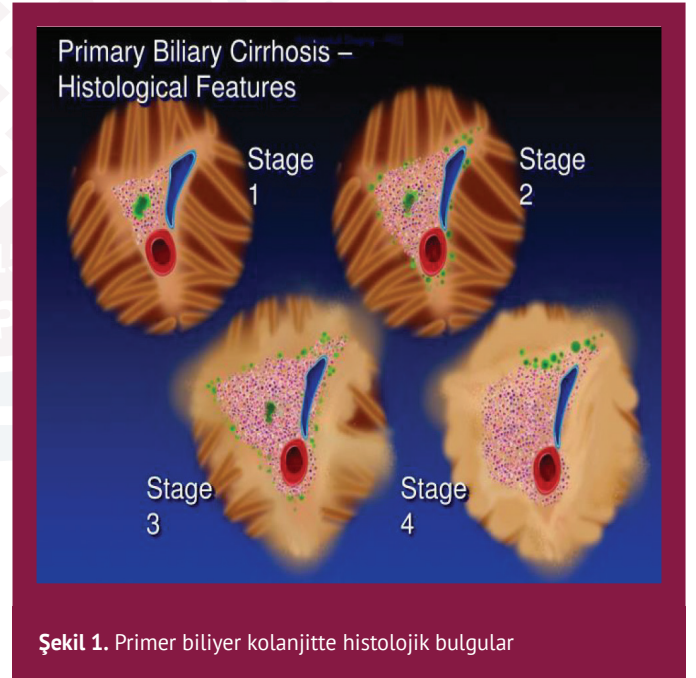
Hastalar primer biliyer kolanjiti taklit edebilecek, fenotiyazinler, sentetik androjenik steroidler, trimetoprim sülfametaksazol, tolbutamid, diklofenak, oksasilin, ampisilin gibi ilaçların indüklediği kolestatik hepatit açısından sorgulanmalıdır.

Primer biliyer kolanjitin klinik triyadı olan alkalen fosfataz yüksekliği, AMA pozitifliği, IgM yüksekliği varsa karaciğer

biyopsisine gerek yoktur. Ayırıcı tanıda şüphe varsa, ursodeoksikolikasit (UDCA) tedavisine yanıt yoksa karaciğer biyopsisi yapılır, evreleme ve prognozda yararlıdır. Karaciğer biyopsisinin pozitif prediktif değeri %98'dir. Ludwig kalsifikasyonuna göre primer biliyer kolanjit histolojisi birbirini takip eden dört aşamadan oluşur (Şekil 1):

1. Florid safra yolu lezyonlarının yer aldığı veya almadığı portal inflamasyon
2. İnterface hepatitli periportal lezyonların boyutunda artış
3. Çok sayıda fibröz septanın yer aldığı hepatic mimarinin distorsiyonu
4. Siroz

Aşağıdakilerden en az ikisi tanı için yeterlidir: - Normalin üst sınırını 1,5 kat aşan alkalen fosfataz değerleri (>6 ay), batin ultrasonografisinde normal biliyer traktus - AMA pozitif 1/40 veya üzeri veya anti-sp100 ve anti-gp210 anti-nükleer antikor subtiplerinin pozitifliği -Primer biliyer kolanjitin histopatolojik bulguları (non-süpüratif obstrüktif kolanjit ve interlobüler safra yollarının destrüksiyonu)



Şekil 1. Primer biliyer kolanjitte histolojik bulgular

Tablo 1. Primer biliyer kolanjitte ayırıcı tanı

• Taş veya malignite nedenli biliyer obstrüksiyon	• Lenfoma ve solid organ maligniteleri
• PSK (small duct), IgG4 kolanjit	• Endokrin disfonksiyon
• İlaç orijinli kolestaz	• Kalp hastalıkları
• Sarkoidoz	• Gebeliğe bağlı intrahepatik kolestaz
• Bakteri, fungal ve viral enfeksiyonlar	• Total parenteral beslenme
• Hepatik amiloidoz	• Viral hepatitler

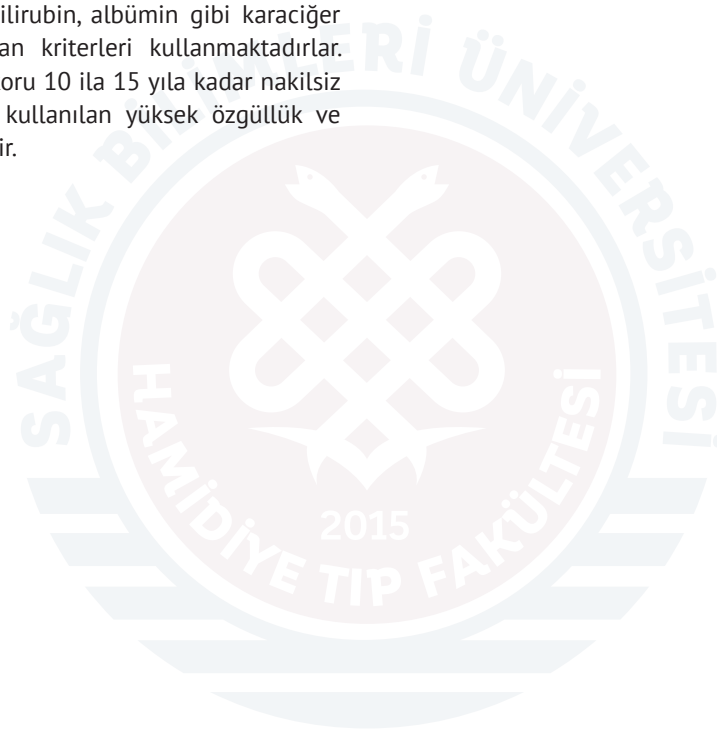
## TEDAVİ ve PROGNOZ

Bugün için kabul edilen tedavi UDCA, tavsiye edilen tedavi dozu 13-15 mg/kg/gün şeklindedir. UDCA'ya yetersiz cevap veren hastalarda UDCA'nın fibrat ve obetokolik asit ile kombinasyonları tedavi gündemine gelebilir. Obetokolik asit ve fibratlar ikinci jenerasyon ilaçlar olarak önerilmektedirler. Kaşıntı için tavsiye edilen tedaviler; kolestiramin, rifampin, naltrexone, sertralin ve gabapentindir. Kemik yoğunluk ölçümüne, yağda eriyen vitamin eksikliklerine ve siroz komplikasyonlarına göre tedaviye eklemeler yapılabilir. Tedaviye refrakter kaşıntı ve ilerlemiş sirozda karaciğer nakli tek çaredir.

Prognozun belirlenmesinde birçok prognostik indeks kullanılmaktadır. Bunlar yaş, bilirubin, albümin gibi karaciğer hastalığının derecesini yansıtan kriterleri kullanmaktadırlar. GLOBE skoru ve UK-PBC risk skoru 10 ila 15 yıla kadar nakilsiz sağkalımı tahmin etmek için kullanılan yüksek özgüllük ve duyarlılık sergileyen modellerdir.

## KAYNAKLAR

1. Angula P, Lindor KD. Primary Biliary Cirrhosis. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Sleisengers & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. Philadelphia: Saunders Elsevier 2010:1477-88.
2. Onofrio FQ, Hirschfield GM, Gulamhusein AF. A Practical Review of Primary Biliary Cholangitis for the Gastroenterologist. Gastroenterology & Hepatology 2019;15:145-54.
3. Dursun H. Primer Biliyer Kolanjit. Türkiye Klinikleri Kolestatik Karaciğer Hastalıkları 2018;25-8.
4. Ludwig J, Dickson ER, McDonald GS. Staging of chronic nonsuppurative destructive cholangitis (syndrome of primary biliary cirrhosis). Virchows Arch A Pathol Anat Histol 1978;379:103.



# SKLERODERMA

Dr. Fatih Sarıtaş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

## GENEL PRENSİPLER

Skleroderma otoimmünite, inflamasyon, vaskülopati ve derinin ve iç organların progresif fibrozisi ile giden kompleks bir multiorgan hastalıktır. Skleroderma kelimesi sert deri anlamına gelir. Deri ve iç organlarda başta kollajen olmak üzere değişik oranlarda ekstrasellüler matriks birikimi vardır. Başlangıç yaşı ortalama 30-50 yaş arası ve kadın erkek oranı 9/1'dir. Hastalığın nedeni bilinmemektedir. Yine de patogenez organlarda vasküler hasar ve doku fibrozisine neden olan fibroblast aktivasyonunu içerir.

Skleroderma lokalize ve sistemik olarak 2 ana forma ayrılır. Lokalize skleroderma deri ve subkütanöz dokunun tutulumu iken sistemik form iç organları da etkiler. Lokalize skleroderma morfea, lineer skleroderma, generalize, en coup de sabre, miks ve pansklerotik tiplere ayrılır. Sistemik skleroderma ise iç organ tutulumu ile beraberdir ve sistemik skleroz (SSc) olarak adlandırılır.



Şekil 1. Sınırlı ve diffüz deri tutulumları.

SSc ise sınırlı deri tutulumlu SSc (lcSSc) ve diffüz deri tutulumlu SSc (dcSSc) olarak ikiye ayrılır. lcSSc'de deri tutulumu yüz ve ekstremitelerin diz ve dirseğe kadar olan distal kesimlerini kapsarken, dcSSc'de ekstremitelerin proksimali ve gövde de tutulur.

## KLİNİK BULGULAR

Hastalık bulguları, minimal sistemik tutulum ve sınırlı deri tutulumundan, yaygın deri tutulumuyla birlikte ciddi iç organ tutulumuna kadar değişkenlik gösterebilir. Raynaud fenomeni neredeyse hastaların tamamında vardır ve ilk bulgudur. Aynı zamanda diğer bulgular ortaya çıkmadan aylar veya yıllar önce çıkabilir. Hastalar soğuk veya emosyonel stresle tetiklenen epizodik bilateral renk değişikliğinden yakınır. Parmaklar burun ve kulaklar sempatik hiperaktivasyonun tetiklediği vazospazm sonrası soluklaşır, oksijen miktarı düşüncü mavi-mor renk alır ve tekrar ısıtılınca pembeleşir.



Şekil 2. Raynaud fenomeni.

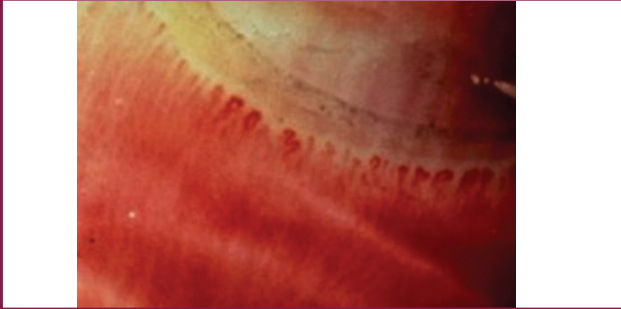
Deri değişikliklerinin 3 fazı vardır: Ödematöz, fibrotik ve atrofik faz. Genellikle hastaların ilk şikayeti ödematöz faza bağlı parmaklarda şişliktir. Kaşıntı, deride kuruma ve ülserler, parmaklarda kontraktür ve hareket kısıtlılığı görülebilir. Telenjektaziler, parmaklarda çukurlaşma ve kalsinozis diğer deri bulgularıdır. Telenjektaziler dilate kapillerlerdir, sıklıkla yüz bölgesinde mukoz membranlarda göğüs bölgesinde ve ellerde görülür. Pitting ülserleri Raynaud fenomenine bağlı iskemik hasarın neden olduğu distal falankslardaki küçük çukur alanlardır. Subkütan kalsinozis hem sınırlı hem yaygın sklerodermada görülür. Ancak sınırlı hastalığı olanlarda özellikle de anti-sentromer antikorlu bulunanlarda daha sıktır.



Kalsinozis ön kolun ve parmakların ekstansör yüzeylerinde daha sık gözlenir.



Şekil 3. Pitting ülserleri.



Şekil 4. Tırnak yatağı kapiller değişiklikler.

SSc'li hastaların neredeyse tamamında gastrointestinal tutulum görülür. Gastrointestinal tutulum hafif veya şiddetli olabilir. Orofaringeal tutulumda deri kalınlığında artışa bağlı ağız açıklığında azalma, mandibuler atrofi ve kısalmış frenulum görülür. SSc hemen her hastada özefagiyal dismotilite görülür. Özefagusun düz kaslardan oluşan distal üçte ikilik kısmının tutulumuna bağlı disfaji görülür. Alt özefagiyal sfinkter basıncında azalma sonucu gastro-özefagiyal reflü görülebilir. Gastrik tutulum erken tokluk hissi, karında şişkinlik, bulantı kusma ve kilo kaybı gibi semptomlara neden olur. Mukozal telenjektaziler, gastrit veya şiddetli olgularda gastrik antral vasküler ektazilere bağlı kanama görülebilir endoskopik görünüm karpuz mide şeklindedir. İntestinal dismotilite sonucu distansiyon, kolik tarzda ağrı, diyare, psödo-obstrüksiyon ve malabsorbsiyon gözlenebilir. Kabızlık, rektal prolapsus, kolonda geniş ağızlı divertiküller kalın bağırsak tutulumunun özelliklerindedir. SSc'de karaciğer tutulumu nadirdir fakat, primer bilyer siroz (PBS) ve lcSSc arasında ilişki vardır ve PBS'li hastaların bir bölümünde anti-sentromer antikoru pozitif bulunur.

Akciğer tutulumu sklerodermalı hastalarda mortalitenin ve morbiditenin en önemli sebebidir. İki önemli akciğer tutulumu gerçekleşir. İnterstitiyel fibrozise neden olan alveolit ve pulmoner arteriyel hipertansiyona yol açan pulmoner vasküler hastalık. Her 2 tutulum şeklinde de ortak klinik bulgu efor dispnesidir. Akciğer tutulumunun erken dönemlerinde hastalar asemptomatik olabilir. Erken müdahale hastalığın ilerlemesini önleyebileceğinden ekokardiyografi, solunum fonksiyon testi ve akciğerin radyolojik incelemeleri gibi rutin tarama testlerinin yapılması önemlidir. Akciğer tutulumunda fizik muayenede akciğer bazallerinde ince raller tespit edilir. Fibrozisle beraber veya tek başına pulmoner vasküler hastalık, pulmoner arteriyel hipertansiyona ve sonuçta sağ kalp yetmezliğine yol açabilir. İzole pulmoner arteriyel hipertansiyonlu hastalar tipik olarak efor dispnesi ile doktora başvururlar. İlerleyici hayatı tehdit edici kalp yetmezliği ilerleyen evrelerde gözlenebilir. Bu hastaların fizik muayenesinde sistolik üfürümler, S2'de belirgin P2 komponenti, sağ ventriküler atın, hepatomegali ve alt ekstremitelerde ödem tespit edilebilir.

Klinik olarak önemli böbrek tutulumu hastaların sadece küçük bir kısmında görülür fakat hayatı tehdit edicidir. Skleroderma renal krizi (SRK) tedavi edilmediği takdirde hızla renal yetmezliğe ve ölüme yol açabilen ani başlangıçlı malign hipertansiyon ile karakterizedir. SRK, SSc'nin vasküler bir belirtisidir. İnflamatuvar süreç görülmez ve glomerulonefrit kanıtı yoktur. Yüksek renin düzeyi ve SSc'li hastaların diğer damarlarında görülen değişikliklere benzeyen şekilde renal kan damarlarında patolojik değişiklikler ile karakterizedir. Mikroanjyopatik süreç ile karakterizedir ve periferik yaymada şistositlerin görüldüğü anemi, trombositopeni, renal yetersizlik, yeni başlayan hipertansiyon ana klinik özellikleridir. ACE inhibitörlerinin bulunmasından önce SRK mortalitenin önemli bir nedeniydi. SRK halen görülmekte fakat erken ve ACE inhibitörleri ile agresif tedavi ile ölüm önlenmektedir.

Sklerodemanın kardiyak belirtileri oldukça değişkendir. Kardiyak belirtiler arasında, perikard hastalığı, dilate kardiyomyopati ve aritmiler vardır. Perikardiyal hastalık perikardit veya perikardiyal efüzyon şeklinde karşımıza çıkar. Küçük arter hastalığına bağlı miyokarda gelişen iskemi-perfüzyon hasarı, kontraksiyon bant nekrozuna ve doku fibrozisine yol açar. Bu süreç aritmi, diyastolik disfonksiyonla seyreden kardiyomyopati ve aşıkarp yetmezliği ile sonuçlanabilir.

SSc'li hastalarda kas-iskelet sistemi semptomları oldukça sıktır. Hafif artraljiden, sinovit ve eroziv artrite kadar değişkenlik gösteren şekillerde karşımıza çıkabilir. Progresif deri değişiklikleri eklemde fleksiyon kontraktürüne neden olabilir.

## LABORATUVAR

Skleroderma tanısını doğrulayan tek bir laboratuvar testi yoktur, tanı dikkatli bir öykü ve fizik muayene ile konur. Skleroderma



çeşitli oto antikolar ile karakterize otoimmün bir hastalıktır çoğu hastada ANA pozitifdir ANA'nın negatif olması hastalığın daha ağır seyredeceğini gösterir. SSC'de ANA'nın immün florasan paterni sıklıkla nükleolardır. Sınırlı deri hastalığı olan hastalarda anti-sentromer antikor pozitifliği daha sıktır. Anti-Scl-70 antikor pozitif hastalarda yaygın deri hastalığı ve interstisyel akciğer hastalığı gelişme riski artar. RNA polimeraz III antikoları hızlı ilerleyici yaygın deri değişiklikleri ile ilişkilidir ve Anti-Scl-70 pozitif hastalarla karşılaştırıldığında renal tutulum için yüksek, interstisyel akciğer hastalığı için düşük risk gösteresidir.

Akciğer radyografisi sklerodermanın akciğer tutulumunu belirlemek için duyarlı olmayan bir yöntemdir. Yüksek çözünürlüklü toraks bilgisayarlı tomografinin duyarlılığı daha fazladır, hastalık aktivitesi ve şiddeti hakkında fikir verebilir. Özel tanısal testlerin kullanımı incelenecek organ sistemine göre değişir SSC'li her hastada pulmoner ve kardiyak hastalıkların gelişimi açısından başlangıçta tetkik edilmeli ve sonrasında takibe alınmalıdır. Hastalara bulgularına ve hastalığın evresine göre değişmekle birlikte başlangıçta ve sonrasında her 4-12 ayda bir solunum fonksiyon testleri yapılmalıdır. Pulmoner arteryel hipertansiyonun derecesi hakkında iki boyutlu ekokardiyografide fikir sahibi olmak mümkündür. Pulmoner arteryel hipertansiyon kesin tanısı sadece sağ kalp kategorizasyonu ile konulabilir. Normal pulmoner arteryel basınç 25 mm/Hg'nin altındır. Tırnak yatağı kapiller değişiklikleri için kapilleroskopik kullanılır.

## TANI

2013 Amerikan Romatoloji Koleji/Avrupa Romatizma ile Savaş Derneği SSC sınıflandırma kriterleri.

Her iki el MKF eklemlerin proksimaline uzanan deri sertliği (yeterli kriterdir)		9
Parmaklarda deri kalınlaşması (sadece daha yüksek puan sayılır)	Ödemli parmaklar Sklerodaktili	2 4
Parmak uçlarında lezyonlar (sadece daha yüksek puan sayılır)	Ülserler Deplase skarlar	2 3
Raynaud fenomeni		3
Telenjektazi		2
Pulmoner tutulumlar Maksimum skor 2	Pulmoner arteryel Hipertansiyon İnterstisyel akciğer hastalığı	2
Anormal kapilleroskopi		2
SSc ilişkili otoantikör pozitifliği Maksimum skor 3	Anti-sentromer Anti-Scl-70 Anti-RNA polimeraz III	3
Total skoru $\geq 9$ olan hastalar SSC tanısı alırlar MKF: Metakarpofalangeal, SSC: Sistemik skleroz		

**Ayırıcı Tanı:** SSC'nin multisistem tutulum yapan doğası düşünüldüğünde ayırıcı tanı kapsamlıdır. Skleroderma nadir fakat çok yönlü bir hastalıktır. Tanı sıklıkla zaman içinde yapılan tekrarlayıcı değerlendirmelerden sonra konulabilir. Ayırıcı tanıda Raynaud fenomeni ile ilişkili olan diğer hastalıklar arasında, benzer deri değişiklikleri gösteren hastalıklar artralji ve otoantikör pozitifliği gibi sistemik otoimmün romatizmal hastalıkların diğer komponentlerini gösteren hastalıklar yer alır.

## TEDAVİ

SSc tedavisi olmayan kronik bir hastalık olarak anılmakla birlikte yıllar içerisinde tedavi seçeneklerinde önemli değişiklikler ve gelişmeler olmuştur hastalığın sağkalım oranları belirgin olarak iyileşmiştir. SSC'nin tedavisinden önce hastalığın alt tipi ve eşlik eden organ tutumları belirlenmeli ve tedavi bu verilere göre düzenlenmelidir. Metotreksat, siklofosfamid ve mikofenolat mofetil ve otolog kemik iliği naklinin SSC deri tutulumu tedavisi için kullanılabileceği çeşitli kılavuzlarda önerilmektedir. Akciğer tutulumunda siklofosfamid, mikofenolat, azatiyopurin gibi immünsüpresif ajanlar ve ritüksimab gibi biyolojik ajanlar kullanılabilir. Pulmoner hipertansiyonlu olgularda prostosiklin analoglar, endotelin-1 bir reseptör antagonistleri ve fosfodiesteraz inhibitörleri kullanılabilir. Gastrointestinal hastalıkta proton pompa inhibitörleri ve motiliteyi artıracak ajanlar kullanılabilir.

# SJÖGREN SENDROMU

Dr. Fatih Sarıtaş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

## Genel Prensipler

Primer Sjögren sendromu, ekzokrin bezlerde lenfositik infiltrasyonla karakterize sistemik otoimmün bir hastalıktır. Lenfosit infiltratlar fonksiyonel epitelin yerine geçerek ekzokrin salgılarda azalmaya yol açar. Gözyaşı azalması sonucu korneal ve bulbar konjonktival epitel yıkımı ve keratokonjunktivitis sikka denilen klinik bulgular ortaya çıkar. Tükürük bezlerinde tükürük üretiminin belirgin azalmasına bağlı kserostomi veya kuru ağız oluşur.

Sjögren sendromunun görülme sıklığı yaklaşık yılda 100,000'de 4 olgu şeklindedir. Özellikle perimenapozal kadınları etkiler. Kadın erkek oranı yapılan çalışmalarda 14/1 ile 24/1 arasında bildirilmiştir. Hastalık her yaşta görülebilir ancak tipik olarak yaşamın 4-6. dekadlarında başlar. Sağlıklı kişilerde kuruluk semptomları görüldüğünde hastalık primer Sjögren sendromu olarak adlandırılır. Diğer otoimmün sistem hastalıkları ile beraber görüldüğünde ise (çoğunlukla romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus ve sistemik skleroz) sekonder Sjögren sendromu olarak adlandırılır.

## Klinik Bulgular

Birçok hastada primer Sjögren sendromu yavaş ve iyi seyirlidir. Başlangıç semptomları non-spesifik olabilir ve semptomların başlangıcından, tanı konulana kadar zaman geçebilir.

**Ekzokrinopati (glandüler tutulum):** Azalan gözyaşı üretimi korneal ve bulbar konjonktival epitel yıkımına ve keratokonjunktivitis sikka denen klinik bulgular topluluğuna yol açar. Hasta genellikle göz kapağının altında yanma, kaşıntı, ışık hassasiyeti ve kum batması hissinden şikayet eder. Keratokonjunktivitis sikkayı belirleyebilecek testler vardır fakat keratokonjunktivitis sikka Sjögren dışında da görülebileceğinden bu testler spesifik değildir.

Tükürük bezlerinde tükürük salgısının üretiminde azalma olduğu için kserostemi denilen kuru ağız oluşur. Katı gıdaları yutmada güçlük, uzun süreli konuşmada zorlanma, tat almada azalma, diş ve dişeti sorunlarında artış ana yakınmalardır. Primer Sjögren'li hastaların yarısından fazlasında parotis ve majör tükürük bezi büyümesi olur.

Kuruluk üst solunum yollarını da etkileyebilir. Kaba ses ve tekrarlayan pnömoni görülebilir. Ayrıca pankreatik fonksiyon kaybı, hipoklorhidri, deri kuruluğu ve vajinal kuruluk görülebilir.

**Ekstraglandüler tutulum:** Primer Sjögren'li hastalarda sistemik belirtiler sık görülür. Genel olarak ateş, lenfadenopati, halsizlik, yorgunluk, uyku bozukluğu, miyalji, artralji bu hastaların yaşam kalitesini kuruluştan daha fazla etkileyebilir.

Genellikle yaygın artralji şeklinde görülen eklem tutulumu hastaların çoğunda gözlenebilen bir şikayettir. Daha az sıklıkta eklem tutulumu özellikle küçük eklemleri etkileyen poliartrit şeklindedir. Romatoid artrit ile beraber seyreden durumlar dışında eklem deformitesi ve erozyonu beklenmez. Miyopati nadir fakat miyalji sık görülür.

Primer Sjögren hastalarında asıl kutanöz tutulum deri kuruluğu olmasına rağmen çok çeşitli kutanöz tutulum şekilleri görülebilir. En sık görüleni Raynaud fenomenidir. Bir diğer sık görülen deri tutulumu ise küçük damar vaskülitidir ve en sık lökositoklastik vaskülit şeklindedir. Diğer deri tutulumları annuler eritem ve perniyo benzeri lezyonlardır.

Sjögren sendromlu hastalarda trakeadan plevraya kadar solunum sistemi tutulumu görülebilir. Trakeabronşiyal mukozanın kurumasına sekonder kuru öksürük veya hava yolu obstrüksiyonu gözlenebilir. İnterstiyel akciğer akciğer hastalığı ve ona bağlı dispne görülebilir. Plörezi oldukça nadirdir ve ek olarak SLE gibi ek otoimmün hastalığa işaret eder.

Raynaud fenomeni en sık görülen kardiyovasküler özelliktir. Kardiyak tutulum nadiren gözlenir en sık genellikle hafif ve asemptomatik perikardiyal efüzyon şeklindedir.

Renal tutulum daha çok interstiyel nefrit ve klinik belirtisi hipostenüri ve alkali idrar pH'sidir (Tip 1 distal tübüler asidoz). Asidozlu veya asidozsuz renal tübüler disfonksiyon görülebilir. Asidoz tedavi edilmezse nefrokalsinozise neden olabilir. Glomerulonefrit oldukça nadirdir ve diğer otoimmün hastalıkların eşlik ettiği sekonder Sjögren sendromunda görülür.

Gastrointestinal tutulumda özefagiyal motilite değişikliği, kronik gastrit ve daha az sıklıkla malabsorbsiyon görülebilir. Pankreas tutulumu genellikle asemptomatiktir ve pankreas enzimlerinde yükseklikle gözlenebilir. Bazı hastalarda kronik pankreatit görülebilir. Az sayıda hastada karaciğer enzimleri yükselebilir.

Otoimmün tiroid hastalığı, Sjögren sendromlu hastaların yaklaşık yarısında gözlenebilir.

Periferik nöropati en sık nörolojik tutulum şeklidir. Mikst polinöropati, salt duysal nöropati ve mononöritis multipleks şeklinde olabilir. Klinik olarak belirgin santral sinir sistemi tutulumu nadirdir.

Primer Sjögren hastalarında yaş, cinsiyet, ve ırk eşleştirmesi yapılmış normal kontrol popülasyona kıyasla, lenfoma gelişmesi açısından 44 kez daha yüksek rölatif riske sahiptir. Lenfomalı Sjögren sendromlu hastaların biyopsilerinin immünohistolojik çalışmaları bu lenfomaların başlıca B hücre orijinli olduğunu göstermiştir (Şekil 1, 2).

#### Laboratuvar

Sjögren sendromlu hastalardaki en sık laboratuvar anormallikleri, sitopeni, artmış sedimentasyon hızı ve hipergamaglobulinemidir. Sitopeniler en sık normositer anemi, lökopeni ve trombositopeni şeklindedir. C- reaktif protein düzeyleri genellikle normaldir yükselmesi enfeksiyona işaret eder.

Anti-nükleer antikörler, Anti-Ro/SSA veya Anti-La/SSB antikörleri, romatoid faktör, hipokomplementemi ve kriyoglobulinler primer Sjögren sendromundaki başlıca immünolojik belirteçlerdir.



Şekil 1. Sjögren sendromlu hastada kuru ağız



Şekil 2. Primer Sjögren sendromlu hasta. Parotis bezi genişlemesi

Tükürük bezi biyopsisi lokal invaziv bir testtir fakat tanıda oldukça yardımcı ve spesifiktir. Elli veya daha fazla lenfositin periferivasküler ya da periduktal alanda kümelenmesi şeklinde tanımlanan siyaloadenit Sjögren sendromunun karakteristik histolojik özelliğidir. Yine oral tutulumun değerlendirilmesinde siyalometri, siyalografi, tükürük bezi sintigrafisi ve tükürük bezi manyetik rezonans görüntülemesi kullanılabilir.

Göz tutulumunun değerlendirilmesinde Schirmer testi (5 mm altı anlamlı), Rose Bengal boyama kullanılır (Şekil 3, 4).

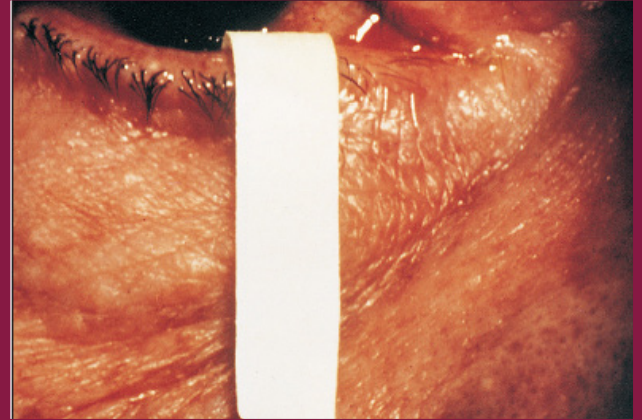
#### Tanı

Tanı için en sık ve yaygın kullanılan kriterler 2002 yılında tanımlanan Amerika-Avrupa konsensüs kriterleridir.

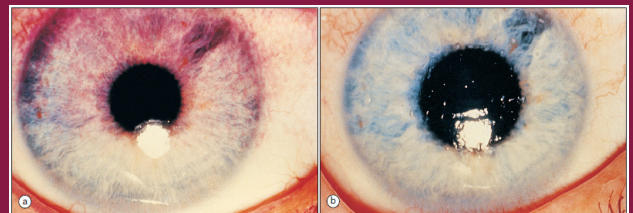
### SJÖGREN SENDROMU AMERİKA-AVRUPA KONSENSÜS KRİTERLERİ 2002

#### Oküler Semptomlar

Üç aydan uzun süreli gözde rahatsızlık veya gözde kum kaçmış hissi veya günde 3 kereden fazla destekleyici gözyaşı kullanımıdır.



Şekil 3. Schirmer testi. Filtre kağıdı stripinin 5 mm'den daha az ıslanması



Şekil 4. Rose Bengal boyanma. a) Sjögrenli hasta, b) normal

### Oral Semptomlar

Üç aydan uzun süreli ağız kuruluğu veya tekrarlayan tükürük bezi şişliği veya yutma için su içme gereksinimidir.

### Oküler Bulgular

Pozitif Schirmer testi (<5 mm/5 dk) veya Rose Bengal (skoru ≤4).

### Minör Tükürük Bezi Biyopsisi

Fokus skoru ≥1 (fokus: 2 bezde >50 lenfosit/4 mm<sup>2</sup>).

### Tükürük Bezi Tutulumu

Paratiroid sialografi (tıkanıklığa sekonder olmayan diffüz ektazi) veya uyarılmamış tükürük bezi akımı (<1,5 mL/15 dk) veya tükürük bezi sintigrafisi anormalliği.

### SS-A (Anti-Ro), SS-B (Anti-La) Antikor Pozitifliği

**Tani için:** Altı kriterden 4'ünün varlığı (en az 4 veya 6'dan biri olan, 3-4 kriterden 3'ünün varlığı). HCV, HIV, radyasyon almış hasta, GVHD, anti-kolinerjik ilaç kullanımı, sarkoidoz, lenfoma olmamasıdır. 2016 yılında yeni sınıflandırma kriterleri yayınlanmıştır.

### SJÖGREN SENDROMU SINIFLANDIRMA KRİTERLERİ (ACR-EULAR 2016)

Bu sınıflama sistemi dahil edilme kriterlerinden biri veya birkaçı bulunan ve dışlama kriterlerinden herhangi biri veya birkaçı bulunmayan hastaya uygulanır.

Dahil edilme kriterleri	Dışlanma kriterleri
Göz veya ağız kuruluğu olan herhangi bir hastanın aşağıdaki durumlardan en az birinin var olması gerekir.	Öncesinde aşağıdaki hastalıklardan herhangi birinin teşhisi, hastada Sjögren sendromu tanısını dışlayacaktır.
1. Üç aydan uzun süredir her gün olan, geçmeyen, bıktırıcı göz kuruluğunuz oldu mu? 2. Tekrarlayan şekilde, gözlerinizde kum veya çakıl varmış gibi bir his var mı? 3. Yapay gözyaşı olarak kullanılan damlaları günde 3 defadan fazla mı kullanıyorsunuz? 4. Üç aydan fazla bir süre boyunca ağız kuruluğu hissi yaşadınız mı? 5. Kuru gıdaların yutulmasına yardımcı olmak için sık sık sıvı içiyor musunuz? Veya ESSDAI anketinde SS şüphelenmesi (en az bir alanda pozitiflik).	1. Baş ve boyun bölgesinden radyoterapi öyküsü olması. 2. Aktif hepatit C enfeksiyonu (PCR pozitif olmalı). 3. Edinilmiş bağışıklık yetmezliği sendromu. 4. Sarkoidoz. 5. Amiloidoz. 6. Graft versus host hastalığı. 7. IgG4 ilişkili hastalık.

Sjögren tanısı için skorun 4 ve üzeri olması gerekir.	Skor
<b>1. Laboratuvar</b> Anti-SSA (Ro) pozitifliği	3
<b>2. Tükürük bezi biyopsisi</b> Labial tükürük bezinde fokal lenfositik sialadenit varlığı ve fokus skorunun ≥1,3 olması	3
<b>3. Oküler boyanma skoru</b> En az bir gözde oküler boyanma skoru ≥5 (veya van Bijsterveld skoru ≥4)	1
<b>4. Schirmer testi</b> En az 1 gözde Schirmer testinin 5 dakika sonunda 5 mm'den az olması	1
<b>5. Tükürük akışı</b> Uyarılmamış tüm tükürük akış hızı ≤0,1 mL/dk.	1

### Ayırıcı Tanı

Sjögren sendromu ayırıcı tanısında ağız ve göz kuruluğu yapan diğer sebepler düşünülmelidir. Bunlar infiltratif hastalıklar (sarkoidoz, amiloidoz, hemokromatoz, IgG4 ilişkili hastalık, lenfoma), enfeksiyon hastalıkları (HIV, hepatit B ve C, kızamık, influenza, Coxsackie A, CMV gibi viral enfeksiyonlar ve sfiliz, trahom, tüberküloz gibi bakteriyel enfeksiyonlar), diyabet, pankreatit, siroz, antikolinerjik ajanların yan etkileri, akromegali ve gonadal hipofonksiyon gibi endokrin sebeplerdir.

### Tedavi

Sjögren sendromu tedavisinde hidrosiklorokin ve kuruluk semptomlarına yönelik tedavi ilk planda uygulanan tedavidir. Suni gözyaşı damlası ve ciddi ağız kuruluğunda pilokarpin semptomatik tedavide hidrosiklorokin ile birlikte başlanabilir. Ekstraglandüler tutulumda tutulum yeri ve derecesi tedavi planlanmasında önemlidir. Kas iskelet sistemi tutulumunda hidrosiklorokin genellikle yeterli olmakla beraber gerektiğinde steroid düşünülebilir. Majör organ tutulumlarında tutulumun ciddiyetine göre steroid ve çeşitli immünosüpresif ilaçlar tercih edilebilir.



# POLİMİYOZİT VE DERMATOMİYOZİT

Dr. Fatih Sarıtaş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

## GENEL PRENSİPLER

İdiyopatik inflamatuvar miyopatiler (IIM) nadir görülen simetrik proksimal kasların inflamasyonu (miyozit) ve güçsüzlüğü ile karakterize heterojen bir grup hastalıktır. Birkaç sub grubu vardır. İmmün aracılı nekrotizan miyopati (IMNM), inklüzyon cisimcikli miyozit (IBM), dermatomiyozit (DM) ve polimiyozit (PM) bu grubun üyeleridir.

PM ve DM'nin görülme sıklığı yaklaşık yılda 100.000'de 1 olgu şeklindedir. PM çocuklarda neredeyse hiç görülmemesine rağmen juvenil DM çocuklarda daha sık görülür ve 10-15 yaş arasında karşımıza daha sık çıkar. Erişkenlerde ise otoimmün miyopatiler her yaşta görülebilir ve 45-65 yaş arasında pik yapar. Kronik IIM'ler, izole inflamatuvar kas hastalıkları şeklinde görülebilir veya ekstremitas tutulumlarıyla birlikte olabilirler ya da diğer bağ doku hastalıkları ile birliktelik gösterebilirler. Kadın/erkek oranı, 3/1 şeklindedir.

PM ve DM otoimmün hastalıklardır. Otoimmüniteyi başlatan mekanizma bilinmemekle birlikte genetik ve çevresel risk faktörlerinin kronik inflamatuvar miyopati oluşumunu tetiklediği düşünülmektedir. HLA-DRB1, HLA-B7 ve HLA-DR3 etiyolojide suçlanmış çeşitli insan lökosit antijen (HLA) allelleridir. Hastalıkla ilişkilendirilmiş en önemli çevresel ajan viral enfeksiyonlardır. Bazı akut kendini sınırlayan miyozit formları olguları coxsackie, echo virüs ve influenza enfekte çocuklarda gösterilmiş olmakla beraber, kronik miyozitteki rolleri belirsizdir. Ultraviyole ışığa maruziyetin DM ve PM gelişimine neden olabileceği görüşü vardır. Çeşitli ilaçlar, inflamatuvar miyopatilere benzeyen kas güçsüzlüğü ve artmış serum kreatinin kinaz (CK) yüksekliği ile karakterize miyopatiye neden olabilirler. Bu ilaçlar arasında statinler, fenofibrat, nikotinik asit, klorokin ve kolşisin sayılabilir. İlaç ilişkili miyopati ilaç kesildikten sonra düzelir ve kas biyopsisinde inflamasyon görülmemesiyle inflamatuvar miyopatilerden ayrılırlar. DM'si olan hastalar, maligniteler açısından artmış riske sahiptirler. Bu risk hem tanı anında hem de tanıdan sonraki 10 yıl içerisinde artış gösterir.

## KLİNİK BULGULAR

**Kaslar:** Hastaların çoğunda başlangıç bulgusu haftalar veya aylar içerisinde çıkan simetrik proksimal kas güçsüzlüğüdür. Tipik yakınmalar saçlarını taramakta, sandalyeden kalkmakta, merdiven çıkmakta zorlanmadır. Tedavi edilmezse kas güçsüzlüğü yavaşça ilerler ve hasta tekerlekli sandalyeye bağımlı hale gelebilir. Boyun kaslarında güçsüzlük, faringeal tutulum ve diyagrafmatik zayıflık, yutma ve beslenme güçsüzlüğüne, aspirasyon pnomonisine ve dispneye neden olabilir.

**Deri:** DM'li hastalarda deri tutulumu kas semptomlarının ortaya çıkmasından önce veya sonra var olabilir. Gottron papülleri metakarpofalangeal, proksimal interfalangeal ve distal interfalangeal eklemlerin ekstansör yüzlerinde yer alan menekşemsi lezyonlardır (Şekil 1 ve 2). Bu lezyonlar aynı zamanda el bileği, diz ve dirseğin ekstansör yüzeylerinde de görülebilir. Gottron papülü DM için patognomonik kabul edilir. Diğer patognomonik döküntü ise göz kapaklarındaki sıklıkla kırmızı mor renkte olan heliotropik raşitir (Şekil 3 ve 4). DM'de görülen diğer döküntüler şal belirtisi (posterior boyun ve omuzlarda görülen eritematöz ve poikilodermatöz döküntü) (Şekil 5), V işareti (ön boyun ve gövdede benzer karakterde



Şekil 1. Gottron papülleri





Şekil 2. Gottron papülleri

döküntü) (Şekil 6), periungal eritem, tırnak yatağı telenjektazileri ve kütiküler aşırı büyümedir. Bazı hastalarda özellikle anti-Jo-1 pozitifliği olan anti-sentetaz sendromlu hastalarda parmaklarda hiperkeratotik deri kalınlaşması ve ağırlı fissürleşme gözlenen



Şekil 3. Helitrop döküntü



Şekil 4. Helitrop döküntü

“makinist eli” (Şekil 7) gözlenebilir. Kalsinozis kutis (Şekil 8) denilen deri deri altı ve fasyaya kadar uzanan derin kalsiyum depolanması görülebilir.

**Akciğerler:** PM ve DM respiratuvar kasların tutulumuna bağlı olarak restriktif akciğer hastalığına veya interstisyel akciğer hastalığı şeklinde direkt tutulumu neden olabilir. Nefes darlığı ve öksürük en sık semptomlardır. Pulmoner komplikasyonlar miyozitlerde önemli mortalite ve morbidite sebebidir. Kullanılan metotreksat ve siklofosamid gibi ilaçlara bağlı pnömonit de görülebilir.

**Artrit ve Artralji:** Artralji ve genellikle non-eroziv olan artrit miyoziti olan hastalarda sık görülür. Genellikle küçük eklemleri etkiler ve anti-Jo-1 ve diğer antisentetaz antikor pozitif olan ve overlap sendromları olan hastalarda sıktır.

**Kalp:** Kalp tutulumunun klinik belirtileri az görülürken, elektrokardiyografi ile tespit edilen subklinik ileti anormallikleri ve aritmiler sık görülür. Miyokardit, perikardit gözlenebilir fakat kalp yetmezliğine neden olan miyokardiyal tutulum nadirdir.

**Gastrointestinal Sistem:** Yutma güçlüğü miyozitli hastalarda en sık görülen sindirim sistemi şikayetidir. Dil ve faringeal kas tutulumu ile beslenme problemleri ve aspirasyon pnömonisi görülebilir.

DM ve PM kanser riskinde artışla beraberdir. Özellikle DM’de bu artış daha belirgindir. DM’li hastaların %30, PM’li hastaların %15 kadarından kanser saptanmaktadır. Çoğunlukla ilk yıl içinde kanser saptanır. PM’de risk 1 yıl sonra azalırken bu risk DM’de 10 yıla kadar uzar. İleri yaş ve erkek hastalarda risk daha fazladır.

**Anti-sentetaz Sendromu:** Anti-sentetaz antikoruna sahip miyozitli hastaların bir kısmında (%30) farklı bir klinik tablo izlenir. İnterstisyel akciğer hastalığı, Raynaud fenomeni, küçük eklemlerde simetrik poliartrit, makinist eli denilen tipik deri tutulumu bu sendromun tipik bulgularıdır. Bu hastalar genellikle konstitüsyonel semptomlar ve ateşle beraber akut başlangıç bulgularına sahiptirler.

**IBM:** Elli yaş üstü erkeklerde, sinsiz başlangıçlı ve ilerleyici proksimal kas güçsüzlüğü ile karakterize bir hastalıktır. Distal



kas tutulumu belirgindir. Parmaklarda fleksör zayıflık ve diz etrafı fleksör kasların tutulumuna bağlı yürümede güçlük ve düşme sık gözlenen yakınmalardır. Tedaviye cevap ve prognoz kötüdür.

**Amiyopatik DM:** Tipik DM deri bulguları olan hastada kas klinik miyopati görülmemesidir. Klinik, laboratuvar ve histopatolojik miyozit sonradan çikabilir.

**Laboratuvar:** İnflamatuvar miyozitli hastalarda CK, aldolaz, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) ve laktat dehidrogenaz (LDH) hasarlı kaslardan salınır ve genellikle seviyeleri yüksektir. CK'nın normal olduğu durumlarda aldolaz yüksek tespit edilebilir. Eritrosit sedimentasyon hızı normal veya hafifçe yükselmiştir. Kronik hastalık anemisine rastlanabilir.

Miyoziti olan hastalarda otoantikolar sıklıkla tespit edilirler. Miyozit spesifik antikolar olarak adlandırılan bu antikordardan en sık gözlenen anti-Jo-1 PM ve DM'li hastaların yaklaşık %30'unda vardır. Diğer anti-sentetaz antikolar arasında anti-PL-7 ve anti-PL-12 sayılabilir. Anti-Mi-2 antikoru DM'nin özellikle fulminan başlangıçlı deri tutulumu olan hasta grubunda %20 sıklıktadır. Anti-SRP şiddetli akut nekrotizan miyopatide görülür ve tedaviye kötü yanıtla beraberdir. Anti-HMGCR statin kullanımı ile ilişkilidir ve nekrotizan miyopati ile beraberdir. Bağ doku hastalıkları ile beraber görülen çakışma sendromlarında ise anti-U1RNP, anti-Ku ve PM/SCL gözlenir.

Elektromiyografi (EMG), miyozitler için duyarlı fakat non-spesifik bir tanı yöntemidir.

İstirahatte miyofibril irritasyonu (fibrilasyon ve tekrarlayan kompleks deşarjlar, keskin pozitif dalgalar) ve kısa süreli düşük amplitüdü polifazik kontraksiyonlar tipik EMG bulgularıdır.

Tanıyı doğrulamak için kas biyopsisi gerekir. Lenfositler ve makrofajların hakim olduğu, fokal veya diffüz inflamatuvar hücreler kas liflerini ve küçük kan damarlarını kuşatırlar. Kas hücrelerinde dejenerasyon, rejenerasyon kas liflerinde nekroz

ve çapında değişiklik, perifasiküler atrofi görülür. Uzun süren olgularda kas liflerinde fibrozis vardır. Biyopsi bazen tanı koydurmayabilir.

Manyetik rezonans görüntüleme akut miyozitte ödemi gösterebilir ve biyopsi yerine karar vermek için kullanılabilir.

## TANI

Tanı için 1975 yılında tanımlanan Peter ve Bohan sınıflandırma kriterlerini kullanmaktayız.

### PM/DM Sınıflandırma Kriterleri (Bohan/Peter 1975)

- Proksimal kaslarda simetrik kas güçsüzlüğü,
- Miyoziti destekleyen histopatolojik bulgular,
- Serum kas enzimlerinin yükselmesi (CK, AST, AST, LDH, aldolaz),
- Musküler tutulumu gösteren EMG bulguları,
- Tipik deri bulguları; heliotropik rash, gottron papülleri.

PM: Kesin tanı: 1-4 kriter, muhtemel tanı: 1-4'ün herhangi 3'ü.

DM: Kesin tanı: Deri bulgularından birisi + 1-4'ün herhangi 3'ü, muhtemel tanı: Deri bulgularından birisi + 1-4'ün herhangi 2'si.

## TEDAVİ

PM ve DM genellikle steroide iyi yanıt verirler. Prednizolon 1-2 mg/kg/gün dozunda verilir. Kas enzimleri normale gelince doz tedrici olarak azaltılır, günlük 5-10 mg olacak şekilde idame dozla devam edilir. Ciddi seyirli akut miyozitte 1 gr/gün dozunda pulse steroid 3 gün verilerek sonrasında oral kortikosteroid devam edilir. Hastaların büyük kısmı sadece kortikosteroid tedavisine cevap verirken, steroide yanıtız veya yüksek dozu tolere edemeyen hastalara ek immünsüpresif verilir. Bu immünsüpresif ajanlar, metotreksat, azatiyopurin, siklofosamid, mikofenolat mofetil gibi ajanlardır. Ayrıca dirençli olgularda IVIG ve rituksimab kullanılabilir.



# SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS (SLE)

Dr. Fatih Sarıtaş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

## Genel Prensipler

Sistemik lupus eritematozus (SLE) etiolojisi tam olarak bilinmeyen antikor üretimi, immün kompleks birikimi ve immün disregülasyonla seyreden otoimmün, multisistemik bir romatizmal hastalıktır. Herhangi bir yaşta görülebilmekle beraber en sık doğurganlık çağındaki kadınlarda görülmektedir. Kadın/erkek oranı 9/1'dir. Hastalardaki klinik özellikler, deri ve eklem tutulumundan organları tehdit edici ve hayatı tehdit edici hastalığa varıncaya kadar oldukça değişkenlik göstermektedir. Etiyolojisi belirsiz olmakla birlikte genetik hormonal ve çevresel faktörler hastalık patogenezinde yer alırlar. Çevresel maruziyetin genetik olarak yatkın kişilerde hastalığın başlangıcını tetiklediği kabul edilmektedir. Monozigotik ikizlerde %24-58 olan genetik konkordansın dizigot ikizlerin %2-5 olan konkordansı ile kıyaslanması bu kuvvetli genetik komponenti doğrulamaktadır. Çeşitli çevresel faktörlerin hastalık gelişimi ile ilişkisi araştırılmıştır. Sigara içme SLE gelişimi için bir risk faktörüdür ve anti-ds DNA ile ilişkilidir. Ultraviyole (UV) ışığa maruz kalma SLE'nin hem deri hem iç organ belirtilerini alevlendirir fakat UV ışığın hastalığın başlangıcını tetiklediğine dair kesin kanıt yoktur. Hastalık gelişimini bir patojene bağlayan kesin bir kanıt yoktur fakat çeşitli virüslerin etkisi araştırılmıştır. Bu açıdan en çok suçlanan Epstein-Barr virüsüdür.

SLE, nükleer antijenlere [anti nükleer antikor (ANA)], sitoplazmik antijenlere, hücre yüzey antijenlerine ve IgG fosfolipidler gibi dolaşımdaki solubl antijenlere karşı çeşitli otoantikörlerin üretimi ile karakterizedir. ANA'nın alt tipleri tanı koymada, bazı hastalık belirtilerini saptamada ve bazen de hastalık seyrinin monitürizasyonunda yardımcı olur.

## Klinik Bulgular

**Yapısal:** Ateş yorgunluk ve kilo kaybı gibi konstitüsyonel bulgular yaygındır. Ateş genellikle düşük dereceli özellikle seroziti olan aktif hastalarda görülür. İmmünoşüpresif kullanan bir hastada ateş gelişimi enfeksiyonu düşündürmelidir.

**Mukokutanöz:** SLE hastalarının yaklaşık %80-90'ı hastalığın herhangi bir evresinde deri bulguları görülür. Güneş ışığına karşı olağan olmayan bir reaksiyon sonucu olan deri döküntüsü fotosensitivite olarak adlandırılır. Hastalar UV-A, UV-B ve

görünür ışığa karşı hassas olabilir. Aktif SLE hastalarında yamalı veya diffüz alopesi ve kırılğan saçlar oluşabilir. SLE hastalarında tipik olarak ağrısız burun ve ağız ülserleri gelişebilir. Lupus oral ülserleri sinsi başlangıçlıdır ve oral mukozanın herhangi bir yerinde oluşabilir. Lezyonların çoğu eritem peteşi ve ülserasyon olarak izlenir. Tipik olarak sert damak, yanak mukozası ve dudak kenarında izlenir. Tek taraflı ve asimetriktirler. Lupus deri bulguları, lupus spesifik ve lupus non-spesifik olarak kategorize edilirler. Akut kutanöz lupus eritematozus (AKLE), subakut kutanöz lupus eritematozus (SKLE) ve kronik kutanöz lupus eritematozus (KKLE) lupus spesifik lezyonlardır. AKLE lezyonları lokalize veya yaygın olabilir. Lokalize formlar yanaklar ve burun köprüsü üzerinde keskin kenarlı nazolabial oluğun korunduğu klasik malar veya kelebek döküntüsü olabilir (Şekil 1). Yağın



Şekil 1. Malar raş (kelebek döküntü)

AKLE fotosensitif dağılım alanı içerisinde vücudun herhangi bir bölgesini tutan makülopapüler eritematöz lezyonları içerir. SKLE raşı papüloskuamöz veya anüler olabilir ve tüm lupus raşları arasında en fazla fotosensitif olduğu düşünülen lezyonlardır. Discoïd lupus KKLE'nin en yaygın tipidir. Bu lezyonlar en çok saçlı deri yüz ve boyunda oluşan üzeri pullu kabarık eritemli plaklardır (Şekil 2). KKLE'nin diğer alt tipleri hipertrofik lupus eritematozus ve lupus pannikülitini içerir. Büllöz lezyonlar, periungal eritem, kızarıklık, şiş (chilblain) lupus ve livedo retikularis gibi non-spesifik deri lezyonları da SLE hastalarında gelişebilir.

**Lenfadenopati:** Lenfadenopati SLE'nin genel bir özelliğidir. Yaygın veya lokal olabilir. Biyopsi reaktif hiperplaziyi gösterir.

**Akciğerler:** SLE sıklıkla solunum sistemini tutar. Plevral tutulum en sık belirtidir. Tipik olarak az miktarda olan plevral efüzyonlar hastalığın seyri sırasında %50 hastada görülür. Lupus pnömonisi çok enderdir ve yüksek mortalite ile ilişkilidir. Ateş öksürük ve pulmoner infiltrasyonlu akut respiratuvar hastalıkla karakterizedir. Kronik interstisyel akciğer hastalığı da SLE'nin çok ender bir komplikasyonudur sinsi bir şekilde veya akut lupus pnömonisi atağından sonra gelişebilir. Diffüz alveolar hemoraji son derece nadirdir ve sıklıkla ölümcüldür. İzole pulmoner arteriyel hipertansiyon SLE'nin sıradışı bir tutulum şekli olabilir. Yine seyrek bir tutulum şekli olan büzüşen akciğer sendromu, görüntüleme çalışmalarında parankimal veya plevral anormallik yokken diyafram elevasyonu ile akciğer hacminin azalması ve progresif dispne ile karakterizedir.



Şekil 2. Discoïd raş

**Artrit ve Artralji:** Artralji ve genellikle non-eroziv olan artrit hastalığı seyrinde %90-95 oranında gözlenir. Sıklıkla el bileklerini ve el küçük eklemlerini tutar.

**Kalp:** Kardiyovasküler hastalıklar lupusun sık bir komplikasyonudur ve perikard, kapakçıklar, miyokard ve koroner arterler tutulabilir. Raynaud fenomeni %30 hastada görülebilir. Perikardit asemptomatik olabilir, perikardiyal efüzyonlar genellikle hemodinamik bozukluğa neden olmazlar. Valvüler kalp hastalığı mitral ve aort kapağının kalınlaşması şeklinde gözlenir. Kapakların özel tutulum şekli olan non-bakteriyel verrüköz endokardit 'Libman sachs' endokarditi olarak adlandırılır. Miyokardit ve iletim bozuklukları daha nadirdir. SLE hızlanmış ateroskleroz ile ilişkilidir ve kardiyovasküler hastalık için kendi başına bir risk faktörüdür.

**Gastrointestinal Sistem:** SLE gastrointestinal sistemin herhangi bir bölümünü tutabilir. SLE hastalarının %40 kadarında abdominal ağrı bildirilmiştir ve bu SLE ilişkili nedenlere ve ilaç yan etkisi enfeksiyonlar gibi SLE bağımlı olmayan nedenlerle de olabilir. Abdominal ağrının SLE ilişkili nedenleri arasında, peritonit pankreatit, mezenterik vaskülit ve intestinal psödoobstrüksiyon bulunur. SLE hastalığının seyri sırasında karaciğer fonksiyon testlerinde anormallikler sıklıkla oluşur. Olası sebepler olan ilaçlar ve enfeksiyonlar dışlandıktan sonra devam eden karaciğer enzim yükseklikleri görüntüleme yöntemleri ve karaciğer biyopsisi ile araştırılmalıdır. Lupus hepatitinin otoimmün hepatitten ayrı bir antite olduğuna inanılır. Tipik olarak az miktarda lenfoid infiltratif lobüler inflamasyon varlığı ile karakterizedir. Son olarak SLE hastalarında özellikle de antifosfolipid antikor varlığında hepatik infaktlar ve Budd-Chiari sendromu, hepatik veno-oklüziv hastalıklar gibi karaciğerin vasküler hastalıkları görülebilir.

**Böbrek Tutulumu:** Renal tutulum SLE hastalarının %50'den fazlasında görülür ve mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenidir. Asemptomatik proteinüriden ciddi nefritik veya nefrotik sendroma değişen bulgularla karşımıza çıkabilir. SLE'nin en yaygın renal tutulumu immün kompleks nefritidir fakat tübülointerstisyel hastalık ve vasküler hastalık da izlenebilir. Lupus nefriti açısından rutin kontroller SLE hastalarının izlenim ve tedavisinde çok önemlidir. İdrarın mikroskopik incelemesi, hematüri, piyüri, lökosit ve eritrosit silendirlerinin tayini açısından önemlidir. Proteinüri varlığı ve düzeyi yine takip ve tedavi açısından oldukça önemlidir. Normal günlük protein atılımı <150 mg/gün'dür. Olası lupus nefriti değerlendirmesinin önemli bir parçası renal biyopsidir. Uluslararası Nefroloji Derneği/Dünya Sağlık Örgütü 2003 yılında böbrek biyopsisi bulgularına göre 6 sınıfa ayıran klasifikasyon yayınlamıştır. 2018 yılında ise bu sınıflama güncellenmiştir (Tablo 1, 2).

Böbrek fonksiyonları kötüleştiğinde, anormal idrar sedimenti bulguları varlığında ve klinik şüphe varlığında böbrek biyopsisi yapılmalıdır. Uzun süreli lupus nefritinde hastalarda son dönem



böbrek yetmezliği gelişebilir, diyaliz veya transplantasyon gereksinimi ortaya çıkabilir.

**Nöropsikiyatrik Tutulum:** Semptomlar oldukça değişkendir. Emosyonel bozukluk ve dikkat dağınıklığı gibi hafif bulgulardan, inme, nöbet ve psikoz gibi ciddi klinik tutulum şekillerine kadar değişen derecelerde tutulumlar gözlenebilir. Semptomların fonksiyonel mi yoksa organik kökenli olduğunu ayırt etmek zor olabilir. Organik sebepli olduğunda bile altta yatan sebebin SLE'ye bağlı olup olmadığının ayırt edilmesi gerekebilir. Sıklık sırasına göre semptomlar, depresyon, kognitif bozukluklar, baş ağrısı, duygu durum değişiklikleri, serebrovasküler olaylar, nöbet, polinöropati anksiyete ve psikozdur. SLE'nin diğer bulgu ve belirtileri genellikle santral sinir sistemi tutulumuna bağlıdır. SSS tutulumlu lupus hastalarında genellikle anti-ribozomal-P antikoru bulunur. SLE'ye bağlı psikiyatrik bozukluk tanısı genellikle enfeksiyon, metabolik bozukluklar gibi sebepler dışlanarak konur. Depresyon genellikle en sık semptomdur. SLE ilişkili psikoz acil bir durumdur ve antipsikotikler ve yüksek doz steroid ile tedavi edilmelidir. Aksi takdirde kalıcı beyin hasarı gelişebilir. İnme %3-20 (antifosfolipid antikolar ile ilişkili ve nöbet %6-50 (antifosfolipid ve anti-Sm antikolar ile ilişkili) oranlarında görülür. Nöropati periferik damarların vaskülitik tutulumuna bağlı olarak %10-15 oranında görülür. Sık olmayan tutulum şekilleri, transvers miyelit, santral sinir sistemi vaskülitisi, reversibl posterior lökoensefalopati sendromu, hareket bozuklukları (kore ve ataksi), kraniyel nöropati ve aseptik menenjitlerdir.

**Hematolojik Tutulum:** Anemi en sık hematolojik tutulum şeklidir. Otoimmün hemolitik anemi, mikroanjyopatik hemolitik anemi, böbrek yetmezliğine bağlı anemi ve demir eksikliği anemisi diğer anemi sebepleridir. Lökeni çok sıktır ve hastalık aktivitesi ile ilişkilidir. Nötropeni hastalık aktivitesine veya kullanılan ilaçlara, kemik iliği yetersizliğine veya hipersplenizme bağlı olabilir. Lenfopeni hastaların yarısında görülebilir. Hastalık aktivitesine veya steroid kullanımına bağlı olabilir. Steroid kullanımında bazofil ve eozinofil sayısı da düşer. Trombositopeni farklı sebeplere bağlı olarak görülebilir.

Kuru göz (sekonder Sjögren ilişkili olabilir), anterior üveit, keratit, sklerit, episklerit, retinal vaskülopati, optik sinir tutulumuna bağlı görme bozuklukları SLE seyriinde görülebilir.

**Tablo 1. Uluslararası nefroloji derneği/Renal patoloji derneği lupus nefriti revize sınıflandırması**

Klas	Minimal mezengial lupus nefriti
Klas 1	Minimal mezengial lupus nefriti
Klas 2	Mezengial proliferatif lupus nefriti
Klas 3	Fokal lupus nefriti
Klas 4	Diffüz lupus nefriti
Klas 5	Membranöz lupus nefriti
Klas 6	İleri sklerotik lupus nefriti

Genel olarak klas 3 ve 4 daha ciddi nefritle ve daha kötü prognozla ilişkilidir

**Laboratuvar:** Geniş metabolik panel, hemogram, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, idrar analizi tanı için yararlı bilgiler sağlayabilir ve SLE'den şüphelenilen ve tanı almış her hastada mutlaka görülmesi gerekir. Anemi, lökeni veya lenfopeni, trombositopeniyi kapsayan sitopeni SLE'nin

**Tablo 2. 2019 Avrupa Romatoloji Birliği/Amerikan Romatoloji Birliği sınıflandırma kriterleri**

Giriş kriteri ANA $\geq$ 1/80	
Toplam 10 puan alınmalı	
<b>Klinik Bulgular</b>	
Konstitüsyonel	
Ateş $>$ 38,3	2
<b>Kutanöz</b>	
Skar bırakmayan alopesi	2
Oral ülserler	2
Subakut kutanöz lupus/diskoid lupus	4
Akut kutanöz lupus	6
<b>Kas iskelet</b>	
En az 2 eklemde sinovit veya 30 dakikayı geçen sabah tutuluğu ve hassasiyet	6
Nörolojik	2
Deliryum	3
Psikoz	5
Nöbet	
<b>Serözit</b>	
Plevral/perikardiyal efüzyon	5
Akut perikardit	6
<b>Hematolojik</b>	
Lökeni $<$ 4.000/mm	3
Trombositopeni $<$ 10.000/mm	4
Ototimmün hemoliz	4
<b>Renal</b>	
0,5 g/gün proteinüri	4
Klas II-V lupus nefriti	8
Klas III-IV lupus nefriti	10
<b>İmmünolojik bulgular</b>	
<b>Antifosfolipid antikoları</b>	
Anti kardiyolipin IgG/IgM veya beta 2 glikoprotein 1 IgG/IgM veya lupus antikoagülan	2
<b>Kompleman</b>	
Düşük C3 veya düşük C4	3
Düşük C3 ve düşük C4	4
<b>SLE spesifik antikolar</b>	
Anti-dsDNA veya Anti-Sm antikoru	6

ANA: Anti nükleer antikor, SLE: Sistemik lupus eritematozus



sık belirtisidir. Kompleman C3 ve C4 seviyelerinin ölçümü, kompleman düşüklüğünün hastalık aktivitesiyle korele seyrettiği hastalarda faydalı olabilir. Otoantikorlar SLE'nin karakteristiğidir ve nükleer proteinlere veya nükleik asite karşı gelişmiş otoreaktiviteyi gösterir.

ANA pozitifliği SLE hastalarının %99'dan fazlasında gözlenir. SLE hastalarında ANA, tipik olarak yüksek titrede (>1/160) pozitif saptanır. Nükleer bileşenlere karşı oluşan antikorları ifade eder. ANA non-spesifik bir testtir ve enfeksiyonlar, malignite, otoimmün tiroid hastalıkları, skleroderma gibi diğer otoimmün hastalıklarda da pozitif saptanabilir. ANA sağlıklı kişilerde de belirli oranlarda pozitif saptanabilir. Bu yüzden ANA pozitifliği tespit edildiğinde SLE için spesifik olan diğer otoantikorlar da incelenmelidir. Anti-dsDNA ve anti-Sm antikorları SLE için oldukça spesifiktir. Anti -dsDNA böbrek tutulumu ve hastalık aktivitesi ile ilişkilidir. Anti-ribonükleoproteinler SLE, mikst bağ doku hastalığı ve sklerodermada pozitif saptanabilir. Anti-SSA ve Anti-SSB Sjögren ve neonatal lupusta saptanabilir. Antiribozomal-P protein ise SSS lupusu ile ilişkilidir.

**Tanı:** SLE tanısı klinik ve laboratuvar bulgular eşliğinde konulur. Tanı için en son yayınlanan 2019 Avrupa Romatoloji Birliği/Amerikan Romatoloji Birliği sınıflandırma kriterleri yayınlanmıştır.

**Tedavi:** SLE tedavisi tutulan organa ve hastalığın şiddetine göre farklılık göstermektedir tedavide multidisipliner yaklaşım önemli olup tedavinin amacı hastaya uzun süreli yaşam sağlamak ve gelişebilecek organ hasarlarını önlemektir. Tutumlar minör organ tutulumu (deri, eklem gibi) ve majör organ tutulumu (lupus nefriti, nöropsikiyatrik lupus, şiddetli hemolitik anemi veya trombositopeni myokard tutulumu, interstisyel akciğer hastalığı gibi) olarak iki gruba ayrılabilir. İmmüsupresyon ve steroid dozu bu tutulum şekillerine göre planlanmalıdır aynı anda birden fazla tutulum olduğunda ciddi tutulumu uygun bir tedavi planlanmalıdır. Kontrendikasyon olmayan tüm hastalara hidroksiklorokin verilmelidir. Steroid tedavisi ve dozları organ tutumunun tipine ve şiddetine göre ayarlanmalıdır. Majör organ tutumlarında, hızlı etkinlik sağlanması gereken durumlarda pulse intravenöz metil prednizolon yüksek dozlarda verilmelidir. Pulse tedavi sonrasında devam tedavisinde 1 mg/kg/gün dozunda steroid verilmeli sonrasında azaltılmalıdır. Hidroksiklorokine yanıtız veya steroid dozu düşülemeyen hastalarda metotreksat, azotiyipurin veya mikofrolat mofetil gibi immüsupresif ajanlar verilebilir. Ciddi organ tutulumu ve hayatı tehdit edici hastalığı olanlarda siklofosamid ve ritüksimab kullanılabilir.

# BEHÇET HASTALIĞI

Prof. Dr. Cemal Bes

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

## GİRİŞ VE TANIM

Behçet hastalığı (BH), ilk kez Türk Dermatolog Hulusi Behçet tarafından 1937 yılında tekrarlayan oral aft, genital ülser ve hipopiyonlu iridosiklit varlığı şeklinde tanımlanmış sistemik bir hastalıktır. Tekrarlayıcı oral aft BH'nin en sık görülen bulgusudur. Genital ülser, papülopüstüler lezyonlar, gezici tromboflebit, eritema nodozum diğer diğer sık görülen mukokutanöz bulgulardır. BH'de en sık tutulan organ gözdür ve hastaların yaklaşık yarısında göz tutulumu görülür. BH, her çapta damarı, arter ve/veya venleri etkileyebilen bir vaskülitir. Bu hastalıkta gelişen vasküler inflamasyon tromboz ve/veya anevrizma ile sonuçlanır. En sık görülen vasküler tutulum şekli alt ekstremitelerde derin ven trombozudur. Pulmoner arterlerin tutulumuna bağlı pulmoner arter trombozu ve/veya pulmoner arter anevrizması gelişebilir. Pulmoner arterdeki trombüsün pulmoner vaskülariteye bağlı gelişen bir tromboz olduğu kabul edilmektedir. Pulmoner arter anevrizması ve/veya pulmoner arter trombozu BH'nin en ciddi tutulum şekli olup erken ve agresif tedaviyi gerektirir. BH'de santral sinir sistemi, eklem tutulumu, gastrointestinal sistem tutulumu, kalp tutulumu da görülebilir.

Türkiye'de BH prevalansı yaklaşık 100.000'de 20 ile 450 arasında değişmekte olup bu tüm dünyadaki en yüksek prevalansdır. BH, her iki cinsiyeti de etkileyebilir ancak erkeklerde daha şiddetli seyredir. Göz tutulumu ve vaskülit erkeklerde daha sık görülürken, eritema nodozum, eklem tutulumu ve genital ülserin kadınlarda daha fazla görüldüğü bildirilmiştir. Erkek/kadın oranı 1'e yakındır ve hastalık genellikle 20 ile 30 yaşları arasında başlar. Elli yaşından sonra ve 20 yaşından önce BH'nin başlaması oldukça nadirdir. Yirmi yaş öncesi başlangıç, şiddetli klinik seyir açısından bir risk oluşturur.

BH, genetik yatkınlık zemininde bazı çevresel faktörlerin etkisi ile ortaya çıkar. *HLA-B51* alleli taşımak BH gelişimi için bilinen en önemli genetik faktördür.

## Klinik Bulgular

BH'nin doğal seyri alevlenme ve remisyon dönemleri içerir. Tekrarlayıcı oral aft en sık görülen bulgudur. Aftlar genellikle 1 cm'den küçük, ağrılı ve çok sayıda çıkar. Tek başına tanı koydurucu değildir ancak diğer bulguların tabloya eklenmesi

olması gerekir. Genital ülser BH'nda ikinci en sık görülen bulgudur. Genital ülser genellikle ağrılıdır, skar bırakarak iyileşir. Genital ülser erkeklerde sıklıkla skrotumda, nadiren korpusta görülürken kadında genellikle labiumlarda, nadiren vajen ve servikte görülür. Papülopüstüler lezyonlar ise en sık görülen deri lezyonu olup akne vulgarise benzerler. Akne vulgaristen farklı olarak sıklıkla gövde ve ekstremitelerde görülür. Eritema nodozum ve tromboflebit diğer görülen deri lezyonlarıdır. Paterji testi hastaların %60 kadarında pozitifdir. Paterji testi, antekübital bölgeye en az 20 "gauge" kalınlığındaki iğnenin 45 °C açıda intradermal enjeksiyonu ile travma oluşturulması esasına dayanır. Enjeksiyonun yapıldığı bölgelerde 48 saat sonra papül ve/veya püstül oluşması testin pozitif olduğunu gösterir.

**Göz tutulumu:** BH'de en sık tutulan organ göz olup hastaların yaklaşık yarısında görülür. Erken yaş başlangıç, erkek cinsiyet; göz tutulumu bakımından daha risklidir. Hastalar sıklıkla gözde kızarıklık, ağrı ve görme azlığından şikayet ederler. BH'de genellikle posterior göz küresinin tutulduğu posterior üveit veya panüveit şeklinde göz tutulumu görülür. İzole anterior üveit nadir görülür. Hipopiyon, retinal hemoraji ile süperfiyal retinal enfiltratlar BH üveiti için patognomoniktir. Bilateral posterior üveit ve retinal vaskülit BH'de görülebilecek en şiddetli göz tutulumudur ve iyi tedavi edilmezse kalıcı görme kaybına neden olur.

**Vasküler tutulum:** BH, her çapta damarı, arter ve/veya venleri etkileyen bir vaskülit türüdür. BH'de vasküler inflamasyon tromboz veya anevrizma ile sonuçlanır. Vasküler tutulum sıklıkla hastalığın ilk 5 yılında gelişir. En sık tutulum şekli alt ekstremitelerde derin ven trombozudur. Bu tromboz genelde emboliye yol açmayan sıkı fibrin yapılı bir inflamatuvar trombozudur. Pulmoner arterlerin tutulumuna bağlı pulmoner arter trombozu ve/veya pulmoner arter anevrizması gelişebilir. Pulmoner arterde saptanan trombüsün, alt ekstremitelerde derin ven trombozu olsa bile emboli değil pulmoner vaskülarite bağlı tromboz olduğu bilinmelidir. Pulmoner arter anevrizması ve/veya trombozu acil tedavi gerektiren bir tutulum türüdür. Anevrizma, bronşa fistülize olarak hayatı masif hemoptiziye ve bazen hastanın hayatını kaybetmesine sebep olabilir.

Kraniyal sinüs trombozu, hepatik ven ya da vena kava inferior trombozu ile gelişen "Budd-Chiari" sendromu, abdominal aorta veya periferik arter anevrizması BH'de görülebilen vasküler tutulum türleri arasında yer alır.

**Santral sinir sistemi tutulumu:** BH hastalarının %5-10 kadarında santral sinir sistemi tutulumu görülür. Santral sinir sistemi tutulumu, parankimal tutulumu veya non-parankimal tutulum (venöz sinüs trombozu şeklinde vasküler tutulum) olarak görülür. Bu iki tutulum formu aynı anda bir arada da görülebilir. Genellikle parankimal tutulum görülür ki en çok etkilenen bölgeler arasında talamus, beyin sapı, pons gibi orta hat yapıları bulunur. Hemiparezi, bilişsel disfonksiyon, inkontinans ve piramidal sistem bulguları görülebilir. Santral sinir sistemi vasküler tutulumu genellikle dural venöz sinüs trombozu şeklinde görülür ve bu durumda en önemli semptom baş ağrısıdır. Baş ağrısı yakınması olan bir BH hastasında göz muayenesinde bilateral papil ödemi, venöz sinüs trombozu açısından önemli bir bulgudur.

**Eklem tutulumu:** BH olan hastalarda eklem ağrısı sık görülür. Diz ve ayak bileği en çok etkilenen eklemlerdir. Eklem tutulumu sıklıkla hafif seyirlidir.

**Gastrointestinal sistem tutulumu:** Gastrointestinal sistem tutulumu Uzak Doğu ülkelerinde sık görülürken Türkiye'de bu oran %1 civarındadır. İleoçekal bölge BH'sinde en çok tutulan bölge olup bu tutulumda BH, Crohn hastalığı ve intestinal tüberküloz ile ayırıcı tanıya alınmalıdır. Gastrointestinal sistem tutulumunda karın ağrısı en sık görülen semptomdur. İshal, ateş, kanama ya da perforasyon da gelişebilir.

## TEDAVİ

BH tedavisi, tutulan sistemlere ve hastalık şiddetine göre farklılık gösterir. BH tedavisinde en çok kullanılan ilaç kolşisin ve hastaların tamamına tavsiye edilir.

Mukokütanöz tutulumda topikal olarak kullanılan ilaçlar semptomatik iyileşme sağlar. GÜ oldukça etkili olabilir ve topikal aneljezik de kullanılabilir. Kolşisin tedavisi lezyonların sıklığını ve şiddetini belirgin biçimde azaltır. Dirençli olgularda oral glukokortikoid (GC), azatioprin, talidomid, interferon alfa, tümör nekroz faktör (TNF) inhibitörleri ve apremilast kullanılabilir.

Eklem tutulumu olan hastalarda kolşisin, artrit ataklarının önlenmesinde etkilidir. Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar, sistemik ya da intraartiküler GC uygun hastalarda kullanılabilir. Göz tutulumunda azatioprin, siklosporin, interferon alfa ve TNF inhibitörleri kullanılabilir. Sistemik ya da intravitreal GC'ler tedavinin parçası olabilir.

Arter anevrizmaları yüksek doz GC ve aylık pulse siklofosamid ile tedavi edilir. İdame tedavisinde genellikle azatioprin kullanılır. Periferik arter anevrizmalarında cerrahi tedavi inflamasyon baskılandıktan sonra düşünülmelidir. Standart tedavilere dirençli olgularda TNF inhibitörleri kullanılabilir. Derin ven trombozunda azatioprin ya da siklosporin çoğunlukla yeterlidir. Antikoagülan tedavinin pratikte faydası yoktur.

Beyin parankimal tutulumda yüksek doz GC ile birlikte azatioprin veya siklofosamid ya da TNF inhibitörleri verilir. Nörotoksik olabildiği için siklosporinden kaçınılmalıdır.

Şiddetli olmayan gastrointestinal tutulumu olan hastalar 5-aminosalisilik asit deriveleri ile tedavi edilebilir. Tutulumun şiddetine göre sistemik GC'ler de kullanılır. Çok şiddetli olgularda azatioprin veya TNF inhibitörleri ya da talidomid tedavisi verilebilir.

## KAYNAKLAR

1. Direskeneli H. Autoimmunity vs autoinflammation in Behcet's disease: do we oversimplify a complex disorder? *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45:1461-1465.
2. Gul A. Behçets disease as an autoinflammatory disorder. *Curr. Drug Targets Inflamm Allergy*. 2005;4: 81-83.
3. Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R, Huseyin Altunbas H, Urgancioglu M. Uveitis in Behçet disease: an analysis of 880 patients. *Am J Ophthalmol*. 2004;138:373-380.
4. Seyahi E, Melikoglu M, Akman C, Hamuryudan V, Ozer H, Hatemi G, et al. Pulmonary artery involvement and associated lung disease in Behçet disease: a series of 47 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2012;91:35-48.
5. Hatemi G, Merkel PA, Hamuryudan V, Boers M, Direskeneli H, Aydin SZ, et al. Outcome measures used in clinical trials for Behçet syndrome: a systematic review. *J Rheumatol*. 2014;41:599-612.



# AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ

Prof. Dr. Cemal Bes

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

## GİRİŞ VE TANIM

Ailevi Akdeniz ateşi (AAA) (familial Mediterranean fever) tekrarlayıcı ateş ve serozit atakları ile karakterize otozomal resesif geçişli otoinflamatuvar bir hastalıktır. Hastalık Türk, Arap, Ermeni ve Yahudilerde diğer etnik gruplara göre çok daha sık görülür. En sık görülen klinik bulgular ateş ve karın ağrısı ataklarıdır. Ataklar genellikle 12 ile 72 saat kadar sürer. Diğer sık görülen klinik bulgular ise artrit, göğüs ağrısı, miyalji ve sıklıkla ayak sırtında görülen erizipel benzeri eritem (EBE) döküntüsüdür. AAA hastalığının ortalama başlangıç yaşı üç ile dokuz yaş arasında olmakla birlikte, semptomlar daha erken yaşta, hatta bebeklik döneminde de başlayabilir. AAA hastalarında klinik belirti ve bulgular, atakların süresi ve hastalığın şiddeti kişiden kişiye ve etnik gruplar arasında farklılık gösterir. 1997 yılında, 16. kromozomun kısa kolunda lokalize *Mediterranean fever (MEFV)* geninin keşfedilmesi, hastalığın etiopatogenezinde aydınlatılmasına büyük katkı sağlamıştır. *MEFV* geni, pirin adı verilen 781 amino asitli bir proteini kodlamakta olup 10 ekzonlu bir gendir. Pirin, inflamasyonun başlamasından sorumlu kaspaz-1'in aktivasyonuna ve [interlökin (IL) -1 betanın (IL-1β)] aşırı ekspresyonuna neden olur ki bu AAA hastalarında birçok klinik bulgunun ortaya çıkmasına sebep olur. Hastalığa neden olan genler sıklıkla 10. ekzondadır. *M694V*, *M694I*, *V726A*, *M680I* ve *E148Q*, AAA hastalığı ile ilişkili en sık görülen *MEFV* gen mutasyonlarıdır.

AAA'nın Türkiye'deki genel prevalansı 1:1.000 olarak bildirilmiştir. Ancak sağlıklı popülasyonda *MEFV* gen taşıyıcılık oranı 1:5 oranındadır.

## Klinik Bulgular

AAA, tekrarlayıcı ve kendini sınırlayan ateş, karın, göğüs veya eklem ağrısı şikayetlerine neden olur. AAA'da ataklar, stres, fiziksel aktivite, menstrüel dönem, beslenme, kontraseptif kullanımı gibi nedenlerle tetiklenebilir. Ateş atakları, AAA hastalarının %96'sında görülür ve 6 ile 72 saat sürebilir. Karın ağrısı, hastaların %90'ında görülür. Karın ağrısı atakları, peritonit tablosu olması nedeniyle apandisit, kolesistit veya pelvik inflamatuvar hastalık gibi akut batına neden olan diğer hastalıklarla karışabilir. Bu durum, hastaların yanlış tanı ile gereksiz ameliyat olmasına neden olabilir. AAA hastalarında göğüs ağrısı şeklinde ataklar olabilir ve tek veya iki taraflı

plevral efüzyon görülebilir. Hastaların %1-2,5'inde tekrarlayan perikardit atakları görülebilir. Geçici artralji, monoartrit veya oligoartrit şeklinde eklem tutulumu görülebilir. En sık diz, ayak bileği gibi eklem tutulur ve bu günler içinde kısa sürede kaybolur. Nadir de olsa artrit bir haftadan fazla sürebilir. İstisnai olarak AAA hastalarında kalça eklemi tutulumu kronik seyredip ağır hasara neden olabilir. Bazı hastalarda, özellikle ayak bileği veya diz çevresinde, sıklıkla uzun süreli yolculuk sonrası ya da ayakta uzun süre kaldıktan sonra ortaya çıkan EBE görülür. AAA hastalarının az bir kısmında kas ağrısı ve uzamış febril miyalji (UFM) görülebilir. UFM kolşisin ve anti-inflamatuvar ilaçlara dirençli bir tablo olup glukokortikoid ve/veya anti-IL-1 tedavilere yanıt verir.

## Tanı Kriterleri

AAA tanısı koymak için spesifik bir test veya marker yoktur. Tipik ataklar sırasında, genellikle C-reaktif protein, serum amiloid A gibi akut faz reaktanlarında yükselme ve nötrofilik lökositöz görülür. AAA tanısı için *MEFV* gen mutasyonu bakılması şart değildir. Tipik klinik bulguları olan hastalarda AAA tanısı için genetik analiz yapılmasına gerek yoktur. Atipik klinik bulgular varlığında veya aile öyküsü olmayan bireylerde ya da akademik amaçlı *MEFV* gen mutasyonu çalışılması önerilir. Homozigot özellikte *MEFV* gen mutasyonunun varlığı tanı için kıymetlidir.

AAA tanısı, klinik bulgulara, hastanın etnik kökenine veya aile öyküsüne göre önerilen bazı tanı kriterlerine göre konur. Tel Hashomer kriterleri, AAA tanısı için en çok kullanılan tanı kriterleridir (Tablo 1). Tel Hashomer kriterlerine göre iki majör veya bir majör ile iki minör kriter AAA tanısı için yeterlidir. Livneh ve arkadaşlarının 1997 yılında Tel Hashomer kriterlerinde yer almayan ve AAA hastalarında en korkulan komplikasyon olan amiloidozun da yer aldığı yeni kriterler geliştirmiştir (Tablo 2). Livneh kriterlerine göre AAA tanısı için dört majör kriterden en az birinin veya beş minör kriterin ikisinin ya da bir minör kriterin ve 10 destekleyici kriterden beşinin olması gereklidir.

## Tedavi

AAA hastalarında tedavinin amacı, inflamasyonu baskılamak, akut atakları kontrol altına almak ve hem atakları hem de amiloidoz gibi komplikasyonların gelişmesini önlemektir. AAA hastalığının tedavisinde kullanılan temel ilaç kolşisindir. Kolşisin, AAA hastalığının en önemli komplikasyonu olan amiloidozu önlediği

**Tablo 1. Tel Hashomer Tanı Kriterleri****Majör kriterler**

1. Artrit ve/veya serozitin eşlik ettiği tekrarlayan ateş atakları
2. Predispozan bir hastalık olmaksızın gelişen AA tipi amiloidoz
3. Kolşisin tedavisine iyi yanıt.

**Minör kriterler**

1. Tekrarlayan ateş atakları
2. EBE
3. Birinci derece akrabada AAA varlığı

**Tablo 2. Livneh Tanı Kriterleri****Majör kriterler**

1. Tipik yaygın peritonit atağı
2. Tipik unilateral plörit ya da perikardit atağı
3. Tipik monoartrit (kalça, diz, ayak bileği) atağı
4. Tek başına ateş.

**Minör kriterler**

1. İnkomplet göğüs atakları
2. İnkomplet artrit atakları
3. İnkomplet abdominal ataklar
4. Egzersizle ortaya çıkan bacak ağrısı
5. Kolşisin tedavisine iyi yanıt.

**Destekleyici kriterler**

1. Ailede AAA öyküsü
2. Uygun etnik köken
3. Hastalığın 20 yaşından önce başlaması
4. Ağır ve yatak istirahatını gerektiren ataklar
5. Kendiliğinden geçmesi
6. Ataklar arasındaki bulgusuz dönem
7. Bir ya da daha fazla inflamatuvar belirtecin yüksekliği, lökosit, eritrosit sedimentasyon hızı, SAA, fibrinojen
8. Aralıklı proteinüri ve hematüri
9. Apendektomi ya da diagnostik laparotomi öyküsü
10. Anne babada akrabalık öyküsü

birçok çalışma ile kanıtlanmış bir ilaçtır. Önerilen kolşisin dozu, erişkinler için 1-1,5 mg/gün olup gerekli görülmesi halinde doz maksimum 3 mg/güne çıkılabilir. Kolşisin tedavisine engel bir durum olmadıkça ömür boyu devam edilir. Kolşisin gebe hastalarda ve emziren annelerde güvenle kullanılabilir. Kolşisin ile ilişkili en sık; ishal, karın ağrısı, transaminaz yüksekliği gibi yan etkiler görülebilir. Sperm sayısı ve kalitesinde geçici azalma, alopesi, nötropeni ve periferik nöropati gibi yan etkiler nadir de olsa görülebilir. AAA hastalarının yaklaşık %5-10'unda tedaviye yanıtızsızlık görülmektedir. Kolşisin tedavisine yanıtızsız hastalarda kolşisin tedavisi kesilmeden ek olarak IL-1 reseptör blokörleri (Anakinra, Kanakinumab, Rilonacept) verilir.

AAA hastalarında en korkulan komplikasyon amiloidozdur. Amiloidoz ile birlikte böbrek fonksiyonlarında bozukluk ve hatta son dönem böbrek yetersizliği gelişebilir. Amiloidozu önleyen temel ilacın kolşisin olduğu akıld tutulmalı, bu ilacın düzenli alınması konusunda hekimler hastaları bilgilendirmeli ve yakın takip etmelidir.

**KAYNAKLAR**

1. Ozdoğan H, Ugurlu S. Familial Mediterranean Fever. Presse Med. 2019;48(1 Pt 2):e61-e76.
2. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. Am J Med. 1967;43:227-253.
3. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. Arthritis Rheum. 1997;40:1879-1885.
4. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, Livneh A, Ben-Chetrit E, Giancane G, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. Ann Rheum Dis. 2016;75:644-651.
5. Akar S, Cetin P, Kalyoncu U, Karadag O, Sari I, Cinar M, et al. Nationwide Experience With Off-Label Use of Interleukin-1 Targeting Treatment in Familial Mediterranean Fever Patients. Arthritis Care Res (Hoboken). 2018;70:1090-1094.

# GUT HASTALIĞI

Prof. Dr. Cemal Bes

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

## GİRİŞ VE TANIM

Gut hastalığı, genellikle tekrarlayıcı akut artrit atakları ile seyreden, bazen de kronik bir seyir gösteren süpersatüre olmuş monosodyum ürat (MSU) kristallerinin eklem ve çeşitli dokularda birikmesi sonucu gelişen metabolik bir hastalıktır. Gut hastalığı, M.Ö. 5. yüzyılda (yy) Hipokrat tarafından tanımlanmış olup podagra olarak isimlendirilmiştir. Tofüs ise, M.Ö. 3. yy'da Galen tarafından tanımlanmıştır. Gut adı, Latince damla anlamına gelen "gutta"dan türetilmiştir ve bazı moleküllerin eklemlere doğru akarak ya da damlayarak ağrı ve inflamasyona yol açtığına inanılmıştır. Orta Çağ döneminde ise aşırı beslenme ve alkol alımı ile hastalık arasında bir ilişki olduğu düşünülmüş ve "kralların hastalığı" olarak isimlendirilmiştir.

Primer gut sıklıkla genetik yatkınlıkla ilişkili olup, sekonder gut obezite, hipertansiyon, ağır alkol alımı, kronik renal hastalıklar, miyeloproliferatif hastalıklar, hemoglobinopatiler, hipotiroidi, sarkoidoz, psöriazis, hiperlipidemi, diyet ve ilaç kullanımı (özellikle diüretikler, düşük doz aspirin, siklosporin) ile ilişkilidir. Gut hastalığı, erkeklerde kadınlara göre daha erken yaşta ortaya çıkma eğilimine sahip olup, postmenopozal dönemde artan ürik asit seviyesi ile gutun kadınlardaki insidansı artmaktadır. Akut gut artriti ani başlayan şişlik, kızarıklık ve ısı artışının eşlik ettiği şiddetli ağrı ile karakterizedir. İlk atak genellikle tek eklemi tutar ve sıklıkla 1. metatarsofalangeal (MTF) eklem tutulumu görülür. İkinci sıklıkta ayak bileği, midtarsal, topuk ve diz eklemleri etkilenir. Poliartiküler tutulum daha çok kronik olgularda görülür. Tekrarlayan akut gut ve hiperürisemi tedavi edilmezse kronik tofüslü gut ortaya çıkar. Gut hastalığı prevalansı erkeklerde %0,5-2,8, kadınlarda ise %0,1-0,6 oranındadır. Hiperürisemi prevalansı ise çalışılan popülasyonuna bağlı olarak %2 ile %40 arasındadır. Yetişkinlerde serum ürik asit düzeyleri, kreatinin ve üre nitrojen düzeyleri, vücut ağırlığı, boy, yaş, kan basıncı ve alkol alımı ile güçlü korelasyon gösterir.

### Hiperürisemi

Ürik asit, pürin metabolizmasının son ürünü olan zayıf bir organik asittir. 6-8 mg/dL'yi aşan serum konsantrasyonları süpersatürasyon oluşturur ve hiperürisemi olarak adlandırılır. Ürik asit ekstrasellüler sıvının yüksek sodyum seviyesi nedeni ile MSU halinde bulunur, böylece yüksek çözünürlüğe sahip olan ürat iyonu daha az çözünürlüğe sahip olan forma

dönüşmüş olur. Normal koşullarda ürik asit üretimi ve atılımı denge halindedir. Ürik asit atılımının yaklaşık 2/3'ü böbrekler tarafından, geri kalanının da neredeyse tamamı ince bağırsaklar aracılığı ile olur. Hiperürisemi artmış ürat üretiminin veya azalmış atılımın ya da bu iki mekanizmanın birlikteliği sonucu gelişir. Çocuklarda serum ürik asit değeri yetişkinlere göre azdır. Puberte ile erkeklerde ürik asit değeri yükselirken kadınlarda reproduktif dönem boyunca yaşıtı olduğu erkeklere göre düşük kalır. Bu cinsiyet farkı östrojenik bileşiklerin ürik asit klirensini artırmasına bağlıdır. Menopoz sonrası kadınlarda ürik asit düzeyi artar ve yaşıtıları olan erkeklerin değerlerine yaklaşır, hiperürisemi ve gut insidansı artar. Hiperürisemi ve gut altta yatan bir klinik bozukluğa, diyete, ilaç ya da toksin maruziyetine, alkol alınımına bağlı olarak veya tespit edilen bir durum olmadan da ortaya çıkabilir. Altta yatan bir neden bulunamazsa primer ya da idiopatik olarak adlandırılırken, neden bulunursa sekonder hiperürisemi olarak adlandırılır. Bazı hastalıklar, toksinler ve ilaçlar ürik asit üretimini artırarak hiperürisemiye neden olmakla birlikte çoğu olguda hiperürisemi bozulmuş renal atılımdan kaynaklanmaktadır. Gut hastalarının %5'ten azında aşırı ürik asit üretimi nedeni ile hiperürisemi görülür. Bu kişiler 24 saatlik idrarlarında 800 mg'den fazla ürik asit atılımı olması ile bozulmuş renal atılımı olan hasta grubundan ayırt edilebilirler.

### Klinik Özellikleri

Gut hastalığı 4 dönem olarak değerlendirilir;

- Asemptomatik hiperürisemi
- Akut gut artriti
- İnterkritik dönem
- Kronik tofüslü gut.

### 1) Asemptomatik hiperürisemi

Klinik bulgu yoktur. Hiperürisemi sık rastlanan bir laboratuvar bulgusudur. Rutin incelemeler sırasında hiperürisemi tespit edilir. Bu bireylerin büyük bir kısmı yaşamlarını asemptomatik olarak sürdürürken, bir kısmında nefrolitiazis gelişebilir. Ürik asit yüksekliğinin düzeyi ve süresi arttıkça gut artriti ve nefrolitiazis gelişme riski artmaktadır. Bu dönemde serum ürik asit düzeyleri izlenerek, hiperüriseminin etiyolojik nedenleri açısından değerlendirmek gerekir.

Kronik renal yetmezlikte hiperürisemi riski sıktır, ancak bu durumda hiperürisemi sebep değil sonuçtur. Ürik asit klirensini azaltıcı etkisi nedeni ile siklosporin (kalsinörin inhibitörü) kullanantransplant hastalarında hiperürisemisıkraştanmaktadır. Hipotiroidi orak hücreli anemi, sarkoidoz, psöriazis, diyabetik ketoasidoz gibi birçok bozuklukla hiperürisemi arasında ilişki olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır.

## 2) Akut gut artriti

Akut artrit, gut hastalığının en sık görülen klinik bulgusudur. Akut gut atağında tutulan eklemde şişlik, kızarıklık ve ısı artışının eşlik ettiği, hızlı başlayan şiddetli ağrı görülür. Akut gut atağı genellikle gece ya da sabah erken saatlerde başlar. Ağrı maksimum şiddete, yaklaşık 12-24 saatte ulaşır. Akut atak ateş, titreme ve kırıklıkla birlikte olabilir. İlk atak genellikle 3-10 gün içinde kendiliğinden geçer ve çoğu hastada bir sonraki atağa kadar hiçbir belirtinin olmadığı uzunluğu değişen bir zaman aralığı (interkritik dönem) görülür. Başlangıç atak genellikle tek eklemi etkilerken (%80), tekrarlayan ataklarda poliartiküler gut atakları görülebilir. İlk atak genellikle birinci MTF eklemi (podagra) tutar. Midtarsal eklemler, ayak bileği, topuk ve diz eklem tutulumları gutun erken evresinde görülmekte olup el bileği, dirsek ve parmak eklemleri sonraki dönemlerde tipik tutulum yerleridir. Nadir olarak omurga (en sık lomber) ve sakroiliyak eklem tutulumu da görülmekte olup tanı koymada karışıklığa neden olmaktadır. Bu durum en sık akut veya kronik sırt ağrısı ile başvuran ve tofus gelişmiş hastalarda rapor edilmiştir. Eklemlerin yakınındaki bursalarda akut inflamasyon gelişimi izlenir, prepatellar ve olekranon bursitleri bunlardan en sık eşlik edenleridir. Poliartiküler gut artriti hastaların %20'sinden azında görülmekte olup daha çok uzun süreli hastalıkta görülmektedir. Özellikle MTF eklem tutulumu olan durumlarda eklem kırmızı, parlak ve hassastır. Hastada yürüyememe şikayeti gelişebilir. Ayak bileği ve bursa etkilendiğinde çevre dokuda selülit gelişebilir. Şiddetli inflamasyonda ateş, nötrofili ve akut faz yanıtı eşlik eder, bu da hastaya yanlılıkla septik artrit ya da infeksiyöz selülit tanısı konulmasına neden olur. Akut gut genellikle birkaç gün içinde kendiliğinden iyileşir, fakat multipl eklem tutulumu varsa iyileşme birkaç haftayı bulabilir.

## 3) Interkritik dönem

Artrit atağının gerilemesi ile birlikte hastalar yeniden tamamen asemptomatik oldukları "interkritik dönem" olarak adlandırılan sürece girerler. İki atak arasında geçen süre değişkendir. Tedavi almayan hastaların çoğunda ilk iki yıl içinde ikinci atak geçirme ihtimali yüksektir. Etkili antihiperürisemik tedavi başlanmamış olan hasta grubunda yapılan bir çalışmada ikinci atak gelişme oranı ilk bir yılda %62, ilk 2 yılda %78, ilk 10 yılda %93 olarak saptanmıştır. Akut gut artritinin ne zaman tekrarlayacağı belli

olmasa da ataklar sinoviyal sıvıdaki ürik asit konsantrasyonunun hızlı yükselmesi ve düşmesi ile ilişkili bulunmuştur.

## 4) Kronik tofuslü gut

Tekrarlayan akut gut artriti ve hiperürisemi tedavi edilmezse ve altta yatan etkenler ortadan kaldırılmazsa kronik tofuslü gut ortaya çıkar. Kronik tofuslü gut kronik inflamasyona bağlı ürik asit birikimi ve sıklıkla bağ dokuyu saran yıkıcı değişikliklerle karakterizedir. Kronik gutlu hastaların yaklaşık 1/3'ünde tofus oluşur. Eklemlerde özellikle başparmağında tofus oluşumu kemik erozyonuna neden olur. Tofüsler genellikle kulak kepçelerinde, dirseklerde ve aşil tendonlarında bulunmakla birlikte parmak eklemi çevrelerinde, parmak uçlarında, diz çevresinde olekranon ve prepatellar bursalarda izlenebilir.

## Laboratuvar

Akut atak sırasında kan ürik asit düzeyi yüksek, normal ya da düşük olabilir. Ancak hiperürisemi hem akut hem de kronik gutta en sık saptanan biyokimyasal değişikliklerdir. Serum ürik asit ölçümünün en yararlı olduğu durum ürikozürik tedavinin takibidir. Akut gut atağı sırasında sıklıkla nötrofilik lökositoz ve C-reaktif protein yüksekliği görülür. Yirmi dört saatlik idrarda ürik asit atılımının tayini hiperüriseminin aşırı üretimle mi yoksa atılımın azalması ile mi ilişkili olduğuna karar vermekte kullanılabilir. Normal diyetle günlük 800 mg'dan fazla ürik asit atılımı artmış pürin yapımını düşündürür. Belirgin klinik özellikler taşıyan ve özellikle birinci MTF eklem tutulumu olan hastalarda sinoviyal sıvı aspirasyonu nadiren gerekir. Ancak sinoviyal sıvı ya da tofustan alınan aspiratta MSU kristallerinin gösterilmesi hem akut hem de kronik gutun kesin tanısını koydurur. Nötrofil lökosit artışına bağlı sinoviyal sıvı bulanık izlenir. Normal ışık mikroskobu ile yapılan incelemede ince ve sivri kristaller izlenir. Kompanse ışık mikroskobu, ürik asit kristallerinin çift kırınım özelliklerinin olması nedeniyle kalsiyum pirofosfat kristallerinden ayrılmasında daha faydalıdır.

## Görüntüleme

Ultrasonografi gut artritinin erken tanısında ve tedavinin takibinde kullanılabilecek bir görüntüleme yöntemidir. Eklem kırırdağının yüzeyinde, yüzeysel hiperekoik bir bant şeklinde izlenen "çift kontur işareti" gut artriti için tipik bir bulgudur. Kronik artrit ve/veya tofüsü olan gut hastalarında direkt grafiler ile görüntüleme yapılabilir ki burada eroziv değişiklikler izlenir.

## Tanı

Gut hastalığında klinik bulgular bu hastalığın ön tanısı son derece önemli ipuçları verir. Hiperürisemi ise en önemli laboratuvar belirteçidir. Ancak sinoviyal sıvı ve nodül aspiratında MSU kristallerinin varlığı gut tanısı için yüksek duyarlılık ve özgüllük nedeni ile altın standart olarak değerlendirilmiştir. Gut tanısı



için önerilen birçok tanı ya da sınıflandırma kriteri mevcut. En güncel olanı, *American College of Rheumatism Association (ACR)* ve *EULAR (European League Against Rheumatism)* tarafından Ekim 2015'te yayınlandı.

### Tedavi

Gut hastalığında tedavinin hedefleri;

- Akut atakta ağrının hızlı giderilmesi,
- Hiperüriseminin düzeltilmesi ve başka atakların gelişiminin önlenmesi,
- Tofüs oluşumu ve destrüksiyonun önlenmesidir.

Akut gut artrit atağı tedavisinin amacı, yoğun inflamasyonun neden olduğu şiddetli ağrı ve diğer semptomların hızlı ve güvenli bir şekilde sonlandırılmasıdır. Akut gut artriti tedavisinde kullanılan anti-inflamatuvar ajanlar; non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), kolşisin, sistemik ve intra artiküler glukokortikoidler ve interlökin -1 beta'nın (IL-1 $\beta$ ) inhibitörü biyolojik ajanlardır. Uygun olan ajanın seçimi hastada var olan diğer hastalıklara ya da yatkınlığının olduğu hastalıklara göre yapılır. Semptomların başlamasından itibaren mümkün olan en kısa sürede tedavi başlanmalıdır.

Tekrarlayan atakları olan hastalarda alevlenmeleri ve tofüs oluşumunu önlemek için ürat düşürücü tedavi başlanması önerilmektedir. Ürat düşürücü tedavinin akut gut tedavisinde faydası olmayıp, akut atak sırasında başlatılmamalıdır. Hastalar ürat düşürücü ajanları (allopurinol, febüksostat, probenesid,

benzbromarone pegloticase) zaten alıyorsa ilaçlara kesintisiz devam edilmelidir. Akut gut atağında tedavi yaklaşımı tofüsün varlığı ya da yokluğu ile değişmeyip, tofüs var ise atak sonrası kronik gut artropatisini önlemek amaçlı uzun dönem ürat düşürücü tedavi verilmesi gerekmektedir.

Hiperürisemiye azaltmak için kullanılan ilaçlar (allopurinol, febüksostat, probenesid, üricase) serum ve dokudaki ürik asit düzeyinde dalgalanma yaratması nedeni ile akut atak riskini artırabilirler. Bu istenmeyen etkileri önlemek için düşük doz oral kolşisin ya da düşük doz NSAİİ'lerin (kolşisin kullanılamaması halinde) en az 6 ay kullanımı önerilir. Kolşisinin profilaktik dozu, normal renal fonksiyonu olan hastalarda genellikle günde bir ya da iki kez 0,5 veya 0,6 mg'dir.

### KAYNAKLAR

1. Wyngaarden J.B: Gout and other disorders of uric acid metabolism. Harrison's Principles of Internal Medicine, Eighth edition. 1974;p42-652.
2. Cristopher Burns, Robert L. Wortmann (çeviri: T. Arasıl), Gut, Romatoloji tanı ve tedavi, Current Diagnosis and Treatment serisi, Güneş tıp kitapevi, 3.baskı, p 332-338.
3. Lin HY,Rocher LL,McQuillan MA,Schmaltz S,Palella TD,Fox IH.Cyclosporine-induced hyperuricemia and gout. N Engl J Med. 1989;321:287-292.
4. McQueen FM, Doyle A, Dalbeth N. Imaging in the crystal arthropathies. Rheum Dis Clin North Am. 2014;40:231-249.
5. Neogi T,Jansen TL,Dalbeth N,Fransen J,Schumacher HR,Berendsen D,et al. "2015 Gout classification criteria: an American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism collaborative initiative." Arthritis & Rheumatology. 2015;67:2557-2568.

# ROMATOİD ARTRİT

Prof. Dr. Cemal Bes

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye*

Romatooid artrit (RA), nedeni bilinmeyen ve esas olarak eklemleri etkileyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. RA'nın prevalansı %0,5 ile %1 arasında değişmektedir. Hastalık kadınlarda 2-3 kat daha fazla görülür ancak klinik seyir açısından cinsiyetler arasında farklılıklar görülür. Erkek RA hastalarında daha yüksek titrede anti-sitrülline peptid (anti-CCP) pozitifliği ve daha sık ekstra artiküler tutulum görülür. RA, diartrodial sinovyal eklemleri tutar ve kronik sinovite neden olur. Her ne kadar hastalık bazı hastalarda monoartiküler artrit şeklinde başlasa da genellikle, klasik olarak, simetrik poliartiküler artrite yol açar. Hastalıkta eklem tutulumu sıklıkla sinsi bir başlangıçla haftalar, aylar içinde gelişir. Ancak bir gecede aniden de ortaya çıkabilir. RA temel olarak eklemleri etkileyen bir hastalık olmakla birlikte eklem dışı birçok organ ve sistem tutulumu yapar. Hastalarda önemli hayat kalitesinde ve günlük aktivitede kısıtlamaya yol açan bu hastalık eklem dışında akciğer, kalp gibi diğer organları da etkileyerek mortalite sebebi de olmaktadır. Bazen eklem bulguları ortaya çıkmadan eklem dışı bir organ veya sistem tutulumu (interstisyel akciğer hastalığı, plevral efüzyon gibi) şeklinde de başlayabilir.

## Klinik Bulgular

RA'da eklem tutulumu olduğunda; eklemde şişlik, ağrı ve bir miktar sıcaklık artışı olur ancak inflamasyonun diğer belirtilerinden biri olan kızarıklık görülmez. Sıklıkla etkilenen eklem hareket katılımları, özellikle uzun istirahat sonrası ve sabahları zordur ki bu sabah katılımlarının 1 saati aşması inflamatuvar ağrının ve RA'nın eklem tutulumunun önemli bir özelliğidir. RA'da eklem tutulumu olduğunda etraf tendonlar ve komşu yapılar etkilenebilir. Tenosinovit, karpal tünel sendromu gibi bulgular görülebilir. Ayrıca eklemlerin ekstansör yüzlerinde romatoid nodül görülebilir.

RA'da en sık etkilenen eklemlerin başında el parmak eklemleri olan proksimal interfalangeal (PIF) eklemler ile metakarpofalangeal (MKF) eklemler gelir. Küçük el eklemlerinin poliartriti RA'nın klasik ve en önemli özelliğidir. Sık etkilenen diğer eklemler; el bilekleri, diz, dirsek, ayak bilekleri, metatarsofalangeal (MTF) eklemler ve omuz eklemleridir. Diz eklemdeki sinovyal sıvının popliteal fossaya doğru uzanması ile Baker kisti gelişebilir. Baker kisti rüptüre olup tromboflebiti andıran bir görüntüye neden olabilir. El parmak eklemi tutulumu oldukça karakteristik olan RA'da distal interfalangeal eklem (DİF) tutulumu olmaz veya çok nadirdir. Bunun nedeni, bu

eklemin sinoviyadan fakir olması olarak açıklanabilir de kesin sebep bilinmemektedir. RA, temporomandibüler eklemleri tutarak çenede ağrı ve hareket kısıtlılığı, krikoaritenoid eklem kıkırdağını tutarak ses kısıklığı veya seste kalınlaşmaya, iç kulaktaki küçük kemikleri tutarak işitme azlığı gibi semptomlara yol açabilir. Lomber vertebra, torakal vertebra ve sakroiliyak eklem tutulumu RA'da görülmez. RA'da omurga tutulumu servikal vertebralarda, atlantoaksiyel eklem (C1-C2) tutulumu şeklinde olur. Oksipital bölgeye yayılan ağrı, üst ekstremitelerde parestezi, pozisyon hissini kaybetme, reflekslerde artış, mesane ve bağırsak fonksiyon bozukluğu gibi ciddi belirtilere yol açabilir. Ani harekette hemisi veya tetraparezi gibi nörolojik komplikasyonlar ve ani ölüm görülebilir. RA'da kalça ve sternoklaviküler eklem tutulumu nadirdir. İyi ve etkin tedavi edilmemiş veya ağır seyirli RA hastalarında, hastalığın ileri dönemlerinde ellerde ulnar deviasyon, düğme iliği deformitesi (boutonniere), kuğu boynu deformitesi (swan neck), MKF eklemlerin ulnar yöne kaçışıyla zigzag deformitesi; ayaklarda ise halluks valgus, MTF eklemlerde süblüksasyon, çekiç ve pençe parmak deformitesi gibi deformiteler görülebilir. Çok sayıda eklem tutulumu, sürekli yüksek akut faz göstergeleri, eklem dışı tutulum, yüksek titrede romatoid faktör veya anti-CCP varlığı RA için kötü prognostik belirteçlerdir.

## Laboratuvar

RA'lı hastalarda laboratuvar anormallikleri olarak sıklıkla eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif proteini (CRP) gibi akut faz reaktanlarında yükseklik görülür. Bazı hastalarda inflamasyonun şiddetine bağlı olarak trombositoz ve kronik hastalık anemisi de gelişebilir. Otoantikorlar içinde romatoid faktör (RF) %70-80 hastada, anti-siklik sitrüllenmiş protein (anti-CCP) %50-60 hastada pozitif bulunur. Erken dönemde RF negatif olup ilerleyen zamanlarda pozitifleşebilir. Anti-CCP'nin RA tanısı için spesifitesi oldukça yüksek olup semptomu olmayan hastaların serumunda yıllar öncesinden pozitif bulunabilir. RF ve anti-CCP antikorları ile CRP gibi belirteçler en son yayınlanmış olan RA sınıflama kriterleri içine dahil edilmiştir.

## Görüntüleme

RA hastalarının eklem tutulumunda görüntüleme, hastalığın hem tanı aşamasında hem de takibinde yardımcıdır. Hastalığın erken dönemlerinde sadece sinovit görülür. Sinoviti görüntülemek için de ultrasonografi iyi ve non-invaziv bir görüntüleme yöntemidir.

Ultrasonografinin yapılamadığı durumlarda manyetik rezonans (MR) görüntüleme yapılabilir. Ancak MR bulguları non-spesifiktir ve pahalı bir görüntüleme yöntemidir.

RA'lı hastaların büyük çoğunluğunda 2 yıl içerisinde eklem ve kemik erozyonları gelişir. X-ray grafiler, özellikle hastalığın ilerleyen dönemlerinde (erozyonların geliştiği dönemde) kullanılabilir faydalı, kolay ulaşılabilir, ucuz bir yöntemdir. X-ray grafilerde görülen erken değişiklikler, simetrik yumuşak doku şişlikleri, ellerde özellikle PIF ve MKF, ayaklarda ise MTF eklem çevrelerinde periartiküler osteoporozdur. Eklem köşelerinde gelişen erozyon RA için oldukça önemli bir radyolojik bulgudur. İlerlemiş kronik hastalıkta eklem aralığında daralma ve bazı hastalarda ankiloz da görülür.

### Tanı

RA tanısı genellikle klinik bulgulara dayanmakta olup, tek başına tanı koyduracak özel bir laboratuvar testi ya da görüntüleme yöntemi yoktur. Özellikle el ve ayak eklemlerinde simetrik poliartrit varlığında RA akla gelmelidir. Ancak tanı öncesi diğer olası nedenler dışlanmalıdır. RF veya Anti-CCP antikor pozitifliği tek başına tanı koymak için yeterli değildir. Bu testlerin sağlıklı kişilerde ve başka hastalıklarda da pozitif olabileceği unutulmamalıdır. RA'lı hastaların çoğunda, hastalık eklem bulguları ile başlar. Bazı hastalarda konstitüsyonel semptomlar eşlik edebilir. Bazen ekstraartiküler bulgular ilk şikayet olarak ortaya çıkar; zaman içinde eklem yakınmaları gelişir.

*American College of Rheumatology (ACR)* tarafından 1987 yılında RA sınıflama kriterleri oluşturulmuştur. Bu kriterler, klinik parametrelerin en az 6 haftadır olmasının gerekliliği, romatoid nodül ve el grafisinde erozyon bulgularının erken dönemde daha az görülmesi gibi nedenlerden dolayı erken RA olgularını tespit etmede yetersiz kalmıştır. Bu sebepten dolayı 2010 yılında ACR ve *European League Against Rheumatism (EULAR)* tarafından yeni sınıflama kriterleri geliştirilmiştir. Son geliştirilen bu kriterlere göre RA sınıflandırması için başka nedenlerle açıklanamayan sinovit ön şartı getirilmiştir. Yeni kriterler sayesinde hastalığın henüz eroziv değişikliklerinin görülmediği erken dönemde bile hastalık tanısı mümkün olabilmektedir.

**Tablo 1. 2010 ACR/EULAR Romatoid Artrit Sınıflandırma Kriterleri**

Hedef Popülasyon (Kimler taranmalı?):		
1.	Bir veya daha fazla eklemden klinik olarak belirgin sinovit (şişlik) olan	
2.	Sinoviti başka bir hastalıkla açıklanamayan	
Romatoid Artrit için (RA) için sınıflandırma kriterleri (Skora dayalı algoritma: A-D kategorilerinden gelen skorlar toplamı 6-10 ise hasta kesin RA'sı var olarak sınıflandırılır)		
<b>A. EKLEM TUTULUMU</b>		
1.	Bir büyük eklem	0
2.	2-10 büyük eklem	1
3.	1-3 küçük eklem (büyük eklem tutulumu var veya yok)	2
4.	4-10 küçük eklem (büyük eklem tutulumu var veya yok)	3
5.	>10 eklem (en az 1 küçük eklem)	5
<b>B. SEROLOJİ</b> (Klasifikasyon için en az bir test sonucu gereklidir)		
1.	Negatif RF ve Negatif ACPA	0
2.	Düşük pozitif RF ve düşük pozitif ACPA	2
3.	Yüksek pozitif RF ve yüksek pozitif ACPA	3
<b>C. AKUT FAZ REAKTANLARI</b> (Klasifikasyon için en az bir test sonucu gereklidir)		
1.	Normal CRP ve normal ESH	0
2.	Anormal CRP ve anormal ESH	1
<b>D. SEMPTOM SÜRESİ</b>		
1.	<6 hafta	0
2.	≥6 hafta	1

### Tedavi

RA tedavisinde kullanılan ilaçlar hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (DMARD) olarak isimlendirilir. Metotreksat, leflunomid, sülfasalazin ve hidroklorokin konvansiyonel sentetik DMARD (csDMARD) grubunda yer alan ilaçlardır. Bunun yanında son yıllarda RA tedavisinde biyolojik ajanların (bDMARD) ortaya çıkması ile önemli ölçüde yüz güldürücü gelişmeler yaşanmıştır. Tümör nekrozis faktör alfa inhibitörleri, anti CD20 antikorları, T hücre kostimulan blokeri, İnterlökin-6 reseptör antagonistleri bDMARD grubunda olan ilaçlardır. Ayrıca hedefe yönelik sentetik DMARD ilaçlar vardır ki Janus kinaz inhibitörleri bu gruba örnek teşkil eder. Aktif hastalık bulguları olan neredeyse her RA hastasının tedavisinde kullanılan glukokortikoidler, DMARD sınıfında kabul edilmezler. Ancak glukokortikoidler RA bulgularını kısa sürede ve etkin biçimde kontrol altına almada etkin ilaçlardır. Ancak bu grup ilaçların en kısa sürede kesilmesi hedeflenmelidir.

RA tanısı konur konmaz, kontrendike bir durum olmadıkça tedavide ilk tercih edilen ilaç metotreksattır. Metotreksat karaciğerde metabolize olup böbrekler yoluyla atılır. Metotreksat tedavisi başlamadan önce her hastada karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri kontrol edilmelidir. Metotreksat haftada bir gün ve 7,5mg ile 25mg/hafta dozunda kullanılır. Metotreksat gebelikte ve emzirme döneminde kullanılmaması gereken teratojenik bir ilaçtır. Metotreksat tedavisine yanıtızsızlık durumunda sıklıkla bu ilaçla kombine şekilde başka bir csDMARD veya bDMARD ya da hedefe yönelik sentetik bir DMARD tedaviye eklenir. Tedavi başlangıcında hastalar 2-4 hafta aralıklarla yakın izlenir ve uygun laboratuvar testleri yaptırılır. Hastalık kontrol altına alındığında takip süreleri 3 ay ve üzerine çekilebilir.

### KAYNAKLAR

1. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2011;365:2205-2219.
2. Jawaheer D, Lum RF, Gregersen PK, Criswell LA. Influence of male sex on disease phenotype in familial rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54:3087-3094.
3. Hamuryudan V.İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Türkiye'de Sık Karşılaşılan Hastalıklar, Enfeksiyon Hastalıkları, Romatizmal Hastalıklar, Afetlerde Ezilme Yaralanmaları Sempozyum Dizisi No:55, Ocak 2007;s.69-86.
4. Notes on Medicine/Surgery. Polyarthritis.
5. Olazabal A, et al. Treatment of Boutonniere and Swan-Neck Deformities in Rheumatoid Fingers. *Clinical Management of the Rheumatoid Hand, Wrist, and Elbow* pp:219-229.

# SERONEGATİF SPONDİLOARTROPATİLER VE ANKİLOZAN SPONDİLİT

Prof. Dr. Cemal Bes

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Seronegatif spondiloartropatiler (SpA), özellikle omurga ve sakroiliyak eklemleri tutan, ortak klinik, laboratuvar, radyolojik ve serolojik özellikleri olan kronik hastalıklar grubunun ortak adıdır. SpA grubu içinde yer alan hastalıklar ankilozan spondilit (AS), psöriyatik artrit, inflamatuvar bağırsak hastalığı ile ilişkili artrit, farklılaşmamış spondiloartrit, reaktif artrit, juvenil spondiloartrit ve *HLA-B27* ilişkili anterior üveittir (Tablo 1).

**Tablo 1. Seronegatif spondilartrit grubu hastalıklar**

-Ankilozan spondilit (AS)
-Reaktif artrit (ReA)
-Psöriyatik artrit (PsA)
-Enteropatik artrit
-Juvenil SpA
-HLA-B27 ilişkili anterior üveit
-Farklılaşmamış SpA

Son zamanlarda SpA grubu hastalıklar, baskın tutulum türüne göre aksiyel ve periferik SpA olarak sınıflandırılmaktadır. Aksiyel SpA, sakroiliyak eklem ve omurga tutulumunun ön planda olduğu, hem non-radyografik erken evreyi, hem de ankiloz gibi hastalığın geç evresini tanımlayan bir isimlendirme iken periferik SpA'da, periferik artrit, daktilit ve enteziti gibi bulguları kapsayan bir antitedir. İnflamatuvar bel ağrısı olan bir hastada şayet direkt grafilerde sakroiliit görülüyorsa ancak manyetik rezonans (MR) görüntülemeye sakroiliit görülüyorsa bu non-radyografik aksiyel SpA (nr-axSpA) olarak tanımlanmaktadır. SpA'lar klinik seyir ve ekstra artiküler bulgular yönünden AS hastalığından farklı özelliklere sahiptirler. *HLA-B27* pozitiflik oranları AS'te göre diğer SpA tiplerinde daha düşüktür. SpA'nın prototip hastalığı olan AS, sıklıkla 20 ile 30'lu yaşlarda ortaya çıkan, sakroiliyak ve eklem omurga tutulumu yaparak zamanla bu bölgelerde ankilozana neden olan kronik sistemik bir hastalıktır. SpA hastalarında, hastalıktan hastalığa değişmekle birlikte anterior üveit, psöriazis, entezit, bağırsak inflamasyonu ve daktilit gibi ekstra artiküler bulgular görülür. SpA ile ilişkili üveit sıklıkla akut anterior üveit karakterinde olup tekrarlayıcı özelliktedir.

## Klinik

Bel ağrısı ve yer değiştirici karakterde kalça ağrısı aksiyel SpA'nın en sık görülen başvuru yakınmasıdır. Bu nedenle

fibromiyalji hastaları da aksiyel SpA için taranmalıdır. Aksiyel SpA'da bel ağrısı spondilit, kalça ağrısı ise sakroiliit ile ilişkilidir. Artrit ve entezopati kas iskelet sistemini ilgilendiren diğer başvuru yakınmaları olabilir. Birçok birey hayatının bir döneminde bel ağrısından yakınabilir. Akut başlangıçlı bel ağrısı yakınması ile başvuran bireylerin %1'inden azında SpA tespit edilmektedir. Bu oran kronik bel ağrısı ile başvuranlarda %5'e kadar çıkmaktadır. Bel ağrısı 3 aydan uzun süreli yani kronik vasıfta ve inflamatuvar karakterdeyse SpA tanısı olasılığı yüksek olmaktadır. Bu nedenle, bel ağrısı ile başvuran hastada ağrısının karakteri ve süresi mutlaka iyice sorgulanmalıdır. İnflamatuvar bel ağrısının diğer önemli bir özelliği de non-steroid anti-inflamatuvar ilaç (NSAİİ) tedavisine iyi yanıt vermesidir. Sabah tutukluğunun olması ve hareketle sabah tutukluğu ve ağrı yakınmasının azalması da inflamatuvar bel ağrısının diğer önemli özelliklerindedir. Fizik muayenede sakroiliitin varlığını göstermek için FABERE, FADIR ve sakroiliyak eklem kompresyon testleri yapılır. Muayene sırasında ayrıca spinal mobilite lomber, anterior servikal, posterior ve lateral fleksiyon hareketleri ile rotasyon hareketleri ile değerlendirilmelidir. Lomber mobilite Schober testi ile değerlendirilir. AS hastalarının az bir kısmında alt ekstremitelerde ağırlıklı asimetric oligoartrit veya monoartrit görülür. Oysa psöriyatik artrit, enteropatik artrit ve reaktif artritte periferik eklem tutulumu sık görülür. Özellikle psöriyatik artrit hastalarında entezit, daktilit gibi bulgular sık görülür. Psöriyatik artrit hastalarının bir kısmında distal interphalangeal eklem tutulumu tipiktir ve özellikle bu hastalarda tırnak tutulumu izlenir.

## Laboratuvar

SpA hastalarında hastalık aktif olmasına karşın C-reaktif protein gibi akut faz reaktanlarında yükselme görülmeyebilir. Yani akut faz reaktanlarının düzeyi hastalığın klinik şiddeti ile ilişkili değildir. SpA ön tanısı düşünülen bir hastada *HLA-B27* tetkiki yapılmalıdır. Sağlıklı popülasyonda %8 civarında olan *HLA-B27* pozitifliği AS hastalarında %80-90 oranındadır.

## Görüntüleme

Özellikle aksiyel tutulumun olduğu SpA hastalarında tanı amaçlı ilk istenmesi gereken görüntüleme yöntemi sakroiliyak eklem grafisidir. Direkt grafi hem sakroiliitin varlığı hem de vertebralarda spondilitin progresyonu açısından kullanılır. Vertebra grafilerinde kare vertebra görünümü ve hastalığın



geç evrelerinde vertebralar arasında sindesmofitler gelişebilir. Sakroiliyak eklem grafisi normal olsa da şüphe devam ediyorsa MR görüntüleme yapılmalıdır. Direkt grafide sakroiliit varsa tanı radyografik aksiyel SpA, direkt grafide sakroiliit yok ancak, MR görüntülemesinde sakroiliit varsa tanı non-radyografik aksiyel SpA'dır. MR görüntülemesinde post-kontrast kesitlerde ve STIR sekanslarda kemik iliği ödemi (osteit), sinovit, kapsülit ve entezit gibi akut aktif bulgular görülebilir. Sakroiliitin MR'daki kronik bulguları arasında skleroz, erezyon, yağlı değişiklikler ve ankiloz yer alır.

### Tanı

Aksiyel SpA'lar, radyografik aksiyel SpA yani AS veya nr-axSpA olarak iki gruba ayrılır. AS tanısı için klinik ve radyografik bulgulara ihtiyaç vardır. Klinik olarak en önemli yakınma inflamatuvar karakterde olan bel ağrısıdır. Tanı için, klinik yakınması olan hastada ilk istenmesi gereken test pelvis grafisidir. AS tanısı klinik bulgu ile radyografik olarak sakroiliitin varlığına göre konur. AS için sınıflandırma kriterleri olarak halen 1984 Modifiye New York Kriterleri kullanılmaktadır (Tablo 2). Pelvis veya sakroiliyak eklem grafisinde sakroiliit yoksa sakroiliyak MR görüntüleme yapılmalıdır. Direkt grafide olmayan sakroiliit bulgusu sakroiliyak MR görüntülemesinde varsa bu nr-axSpA olarak adlandırılır. *HLA-B27*, SpA hastalarının önemli bir kısmında pozitifdir. AS hastalarında *HLA-B27* pozitifliği %80-90 oranında görülür. SpA düşünülen hastalarda *HLA-B27* incelemesi de yapılmalıdır.

**Tablo 2. 1984-Modifiye New York AS Kriterleri**

Klinik kriterler	Radyolojik kriterler
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 aydan daha uzun süredir devam eden, dinlenmeyle rahatlamayan, egzersizle düzelen bel ağrısı ve tutukluğu,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tek taraflı 3-4. derece sakroiliit,</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lumbal vertebrada sagittal ve frontal düzlemlerde hareket kısıtlılığı,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Çift taraflı <math>\geq 2</math>. derece sakroiliit,</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Yaş ve cinsiyet düzeltilmesi yapılmış değerlere göre göğüs ekspansiyonunda kısıtlılık.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Direkt grafide sakroiliitin derecelendirilmesi: 0: Normal, 1: şüpheli sakroiliit, 2: hafif sakroiliit, 3: ılımlı sakroiliit, 4: ankiloz</li> </ul>
Tanı için bir radyolojik kriter ile birlikte en az bir klinik bulgu daha olmalıdır	

### Tedavi

SpA ve AS hastalarında tedavi hastanın bilgilendirilmesi ve eğitimi ile başlar. Fizik egzersizin önemi hastalara anlatılmalıdır. Fizik egzersiz ile birlikte semptomatik olan hastaya ilk verilmesi gereken tedavi NSAİİ olmalıdır. NSAİİ'nin tam dozda kullanılması gereklidir. Hastalar tedavi yanıtı açısından 2-4 hafta sonra tekrar değerlendirilir, yeterli yanıt alınmadı veya bu ilacı tolere edemedi ise başka bir NSAİİ önerilir. Periferik artriti olan hastalarda NSAİİ'ya ek olarak sülfasalazin tedavisi verilir. Sülfasalazinin aksiyel SpA'da etkinliğini gösteren kanıt olmadığı gerekçesi ile sadece periferik bulguları olan hastalarda kullanılması önerilmektedir. Periferik artriti olan uygun hastalara eklem içi steroid enjeksiyonu yapılabilir. İkidenden fazla farklı NSAİİ tedavisine yeterli yanıt alınamamış veya bu ilaçları tolere edememiş aksiyel SpA'lı bir hastada tedavinin ikinci fazına geçilir. İkinci fazda tümör nekroz faktörü, alfa inhibitörleri (Anti-TNF) veya İnterlökin-17 (IL-17) reseptörü blokleri olan biyolojik ilaçlar kullanılmaktadır. Anti-TNF (etanercept, infliksimab, adalimumab, golimumab ve sertolizumab) ve anti-IL-17 (sekukinumab) ilaçlar SpA tedavisinde kullanılan biyolojik ilaçlardır. NSAİİ'lerden farklı olarak biyolojik ilaçların etkinliğini 12 hafta sonra değerlendirmek gereklidir. On iki hafta sonra BASDAI'de 2'den az düzelme varsa yetersiz yanıt olarak kabul edilir.

### KAYNAKLAR

1. Taurog JD, Chhabra A, Colbert RA. Ankylosing Spondylitis and Axial Spondyloarthritis. N Engl J Med. 2016;374:2563-2574.
2. Raychaudhuri SP, Deodhar A. The classification and diagnostic criteria of ankylosing spondylitis. J Autoimmun. 2014;48-49:128-133.
3. Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. Lancet. 2017;390(10089):73-84.
4. Kroon FP, van der Burg LR, Ramiro S, Landewé RB, Buchbinder R, Falzon L, et al. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs for Axial Spondyloarthritis: A Cochrane Review. J Rheumatol. 2016;43:607-617.
5. Landewé R, Sieper J, Mease P, Inman RD, Lambert RG, Deodhar A, et al. Efficacy and safety of continuing versus withdrawing adalimumab therapy in maintaining remission in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (ABILITY-3): a multicentre, randomised, double-blind study. Lancet. 2018;392(10142):134-144.

# SİSTEMİK VASKÜLİTLER

Prof. Dr. Cemal Bes

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Vaskülit, damar duvarında inflamasyon sonucu damar lümeninde daralma, oklüzyon, anevrizma veya rüptüre neden olan, farklı klinik ve patolojik özellikler gösteren hastalıkların genel adıdır. Vaskülit tek bir organ ya da sistemde sınırlı kalabileceği gibi, kalıcı hasar veya ölüme neden olacak şekilde multisistemik bir tutulum da gösterebilir. Günümüzde yaygın kullanılan vaskülit sınıflandırması, en son 2012 yılında revize edilen ve tutulan damarın çapı (büyük-orta-küçük damar), klinik özellikleri ve patolojik bulguları göz önünde bulundurularak belirlenmiş olan Chapel Hill Uzlaşma Konferansı'nda kabul edilen sınıflandırmadır (Tablo 1). Bu sınıflandırmada, primer vaskülitler; tutulan damar boyutlarına göre "büyük", "orta" ve "küçük" damar vaskülitleri şeklinde tanımlanmıştır. Büyük damar olarak, aorta ve onun ekstremiteler ile baş-boyun bölgesine giden ana dalları kastedilmektedir. Orta çaplı damar olarak renal, mezenter arter ve dalları, koroner ve hepatik arterler gibi viseral arterler tanımlanırken; küçük çaplı damar olarak ise arteriyol, kapillerler, postkapiller, venüller ve glomerül yumağı damarları ifade edilmektedir. 2012 Chapel Hill Uzlaşma Konferansı vaskülit sınıflandırmasında ayrıca değişken damar vaskülitleri, tek organ vaskülitleri, sistemik hastalıklar ile ilişkili vaskülitler ve muhtemel etiyojiler ile ilişkili vaskülit grupları yer almaktadır. Vaskülitte yol açan sekonder nedenler arasında enfektif endokardit, beta hemolitik streptokok, hepatit B, hepatit C, insan immün yetmezlik virüsü, mikobakter enfeksiyonu başta olmak üzere birçok bakteriyel ve viral enfeksiyonlar; romatoid artrit, Sjögren hastalığı, sistemik lupus eritematozus (SLE) ve inflamatuvar miyopatiler gibi inflamatuvar romatizmal hastalıklar; maligniteler, propiltiourasil, allopürinol, alfa metildopa, montelukast, sülfasalazin gibi ilaçlar yer alır. İlaçlar, sıklıkla [Anti-nötrofil sitoplazmik antikor-*Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)*] pozitifliğine ve bununla ilişkili vaskülitte neden olurlar.

## Klinik Bulgular, Laboratuvar, Görüntüleme ve Patoloji

Sistemik vaskülitlerde klinik bulgular, etkilenen damarın çapına ve anatomik lokalizasyonuna, tutulan organ ve/veya sisteme göre değişkenlik gösterir. Hastalarının çoğunda ateş, halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı, kas ağrısı gibi non-spesifik konstitüsyonel semptomlar görülür. Bazı klinik bulgular ise vaskülitin türü (etkilenen damarın çapı gibi) hakkında ipucu verebilir. Örneğin palpabl purpura, akciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğunun

**Tablo 1. Chapel Hill Uzlaşma Konferansı vaskülit sınıflandırması**

1. Büyük damar vaskülitleri
a. Takayasu arteriti
b. Dev hücreli arterit
2. Orta çaplı damar vaskülitleri
a. Poliarteritis nodoza
b. Kawasaki hastalığı
3. Küçük damar vaskülitleri
a. ANCA ilişkili vaskülitler
• Mikroskobik polianjiit
• Granüloamatöz polianjiit (Wegener)
• Eozinofilik granüloamatöz polianjiit (Churg-Straus)
b. İmmün kompleks vaskülitleri
• Antiglomerüler membran hastalığı
• Kriyoglobulinemik vaskülit
• IgA vaskülit (Henoch-Schönlein)
• Hipokomplementemik ürtikeryal vaskülit (anti-C1q vaskülit)
4. Değişken damar vaskülitleri
a. Behçet hastalığı
b. Cogan sendromu
5. Tek organ vaskülitleri
a. Kutanöz lökoklastik anjiit
b. Kutanöz arterit
c. Primer SSS vaskülit
d. İzole aortit
e. Diğerleri
6. Sistemik hastalıklarla ilişkili vaskülitler
a. Lupus vaskülit
b. Romatoid vaskülit
c. Sarkoid vaskülit
d. Diğerleri
7. Muhtemel etiyojilerle ilişkili vaskülitler
a. Hepatit C virüs ilişkili kriyoglobulinemik vaskülit
b. Hepatit B virüs ilişkili vaskülit
c. Sifiliz ilişkili vaskülit
d. İlaça bağlı immün kompleks vaskülit
e. İlaça bağlı ANCA ilişkili vaskülit
f. Kansere ilişkili vaskülit
g. Diğerleri

eş zamanlı gelişmiş olduğu pulmonorenal sendrom bulguları ile başvuran bir hastada, ilk olarak küçük damar vaskülit akla gelirken; ekstremitelerde kladikasyon, periferik nabız değişiklikleri, baş ağrısı, gibi bulguların varlığında ise ön planda büyük damar vaskülit düşünülür.

Sistemik vaskülit hastasında, klinik ve fizik muayene bulguları eşliğinde istenecek uygun laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemleri sistemik vaskülit tanısına önemli katkı sağlayabilir. İlk istenecek testler arasında tam kan sayımı, eritrosit sedimantasyon hızı, C-reaktif protein (CRP), kreatinin, tam idrar tahlili, hepatit B ve C serolojisi yer alır. Akut faz reaktanları (CRP, eritrosit sedimantasyon hızı gibi) vaskülit tanısı için yararlı olsa da spesifik değildir ve vaskülit hastalığı aktivitesi ile eşlik eden bir enfeksiyon veya başka bir inflamasyon kaynağı arasında ayırım yapmaya yardımcı olmazlar. Küçük damar vaskülitini ön tanısı düşünülen hastalarda, ek olarak spesifik antikolar [ANCA ilişkili vaskülitlerde miyeloperoksidaz-antinükleer antikolar (MPO-ANCA) ve proteinaz 3 (PR3)-ANCA; anti-glomerüler bazal membran hastalığında (anti-GBM) (Goodpasture sendromu) anti-GBM antikor; bağ doku hastalığı ilişkili vaskülitlerde romatoid faktör, ANCA gibi], immünglobülinler ve kriyoglobülin gibi ek tetkikler istenmelidir. Orta çaplı damar vaskülitini [poliarteritis nodoza (PAN)] ve büyük çaplı damar vaskülitlerinde (dev hücreli arterit veya Takayasu arteriti) görüntüleme, tanıyı doğrulamak veya desteklemek için son derece önemlidir. Bu amaçla kullanılan görüntüleme yöntemleri arasında ultrasonografi (USG), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), bilgisayarlı tomografi (BT), 18F-florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi ve anjiyografik incelemeler yer alır. USG, MRG veya BT, dev hücreli arterit ve Takayasu arteritinde sıklıkla başlangıç görüntüleme yöntemleri olarak kullanılmaktadır. PAN gibi orta çaplı damar vaskülitlerinde ise anjiyografik görüntülemeler tercih edilir ve orta çaplı damarlardaki mikroanevrizma ve/veya oklüzyon görüntüsü, tanıyı destekleyen önemli bulgulardır.

Vaskülit tanısının doğrulanmasında, histopatolojik inceleme son derece önemlidir. Ancak, birçok sistemik vaskülitte benzer histopatolojik bulguların görülebileceği akılda tutulmalıdır. Etkilenen bölge ve/veya organdan biyopsi alındıktan sonra, en kısa sürede histopatolojik değerlendirme yapılmalıdır. Dev hücreli arterit şüphesi olan bir hastada, temporal arter biyopsisinin histopatolojik incelemesi, hastalık için kesin tanı koydurucu özellikle olabilmektedir. Böbrek, akciğer gibi organlardan alınan biyopsinin histopatolojik inceleme bulguları, klinik ve laboratuvar parametreleriyle birlikte değerlendirildiğinde vaskülit tanısının doğrulanmasında önemli katkı sağlar.

## Tedavi

Sistemik vaskülitlerde tedavi, vaskülit türüne (etkilenen damar çapına), etkilenen organa/sisteme, altta yatan bir hastalık olup olmadığına göre değişkenlik gösterir. Vaskülitin nedeni bir ilaç ise sorumlu olan ilacın kesilmesi; altta yatan bir enfeksiyon (hepatit B ilişkili poliarteritis hastalığında hepatit B eradikasyonu gibi) veya hastalık varsa (SLE, sarkoidoz ilişkili vaskülit gibi) ona yönelik bir tedavi verilmesi son derece önemlidir. Multisistemik tutulumlu küçük ve orta çaplı damar vaskülitlerinde, yüksek doz/pulse glukokortikoid+siklofosamid halen altın standart tedavidir. Günümüzde, sistemik tutulumlu ANCA ilişkili vaskülitlerin remisyon induksiyonu tedavisinde rituksimab da siklofosamide alternatif olarak güvenle ve etkin bir şekilde kullanılmaktadır. Ciddi organ/sistem tutulumu olmayan küçük-orta çaplı damar vaskülitlerinde, başlangıç tedavisi olarak glukokortikoidlere ek olarak metotreksat, azatioprin veya leflunomid gibi immünsüpresif ilaçlar kullanılmaktadır. Dev hücreli arterit ve Takayasu arteriti gibi büyük damar vaskülitlerinde başlangıç tedavisi glukokortikoidlerle yapılır. Tümör nekroz faktörü-alfa inhibitörleri Takayasu arteriti hastalarında; İnterlökin-16 reseptör blokerleri ise hem dev hücreli arterit hem de Takayasu arteriti hastalarında kullanılmaktadır ve etkinlikleri, çalışmalarla gösterilmiş antisitokin tedavi yöntemleridir.

## KAYNAKLAR

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65:1-11.
2. Csernok E, Bossuyt X. Investigations in systemic vasculitis. The role of the laboratory. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018;32:52-62.
3. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Tervaert JW, Dadonien J, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med.* 2003;349:36-44.
4. Youngstein T, Peters JE, Hamdulay SS, Mewar D, Price-Forbes A, Lloyd M, et al. Serial analysis of clinical and imaging indices reveals prolonged efficacy of TNF- $\alpha$  and IL-6 receptor targeted therapies in refractory takayasu arteritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(3 Suppl 82):S11-S8.
5. Stone JH, Tunckwell K, Dimonaco S, et al. Trial of tocilizumab in giant-cell arteritis. *N Engl J Med.* 2017;377(4):317-28. PMID: 28745999.s

# AKUT ROMATİZMAL ATEŞ

Prof. Dr. Yaşar Sertbaş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Akut romatizmal ateş (ARA), A grubu beta hemolitik streptokok (GAS) enfeksiyonuna karşı oluşan otoimmün reaksiyon sonrasında gelişen, multisistemik bir hastalıktır. Hemen hemen tüm sistemler etkilenir ve zamanla düzelirken tek istisna kardiyak tutulumlardır. Romatizmal kalp hastalığı (RKH), tek bir atak veya tekrarlayan ARA ataklarının sonucu meydana gelen kalp kapak deformatileri ile karakterize kardiyolojik bir rahatsızlıktır.

Tüm dünyada yaygın olarak görülen ARA ve RKH insidansı 20. yüzyıl başından itibaren teknolojinin gelişmesi, hijyen koşullarının düzelmesi, antibiyotiklerin kullanımı ve tıbbi bakımında iyileşmesi ile gelişmiş ülkelerde hızla düşmeye başlamıştır. Bununla beraber gelişmekte olan düşük sosyo-ekonomik koşullu fakir ülkelerde ve kalabalık yaşam koşullarına ve sağlık hizmetlerine erişimin zayıf olduğu popülasyonlarda önemli hastalık yüküne neden olmaya devam etmektedir. 2015 yılında yapılan Global Burden of Disease çalışmasında da belirtildiği üzere dünya üzerinde yaklaşık olarak 33,4 milyon RKH olgusu olduğu gözlenmiştir. RKH'nin en yüksek görüldüğü yerler 5-14 yaş arası her 1.000 çocukta 5,7 olgu ile Sahra güneyindeki Afrika ve yine her 1.000 çocukta 3,5 olgu ile pasifik bölgeleridir.

ARA en sık 5-15 yaş arası çocuklarda görülür. Otuz yaş üstü popülasyonda ilk ARA atağına rastlanması nadir olsada, daha önceden ARA geçirmiş olan hastalarda ilerleyen yaş ile beraber tekrarlayan ataklara rastlanabilir. RKH sıklıkla tekrarlayan enfeksiyonların ve kalp kapakçıklarındaki kümülatif hasarın sonucu olduğundan, en fazla yaşamın üçüncü ve dördüncü dekatlarında görülür. ARA kadınlarda ve erkeklerde eşit olarak görülürken, RKH kadınlarda daha sık görülür.

Genelde A grubu streptokok faranjitinden sonra meydana gelir. Bazı M serotipleri (özellikle tip 1, 2, 5, 6, 14, 18, 19, 24, 27 ve 29) ile ilişkili olduğu belirtilse de yüksek görülme oranı olan bölgelerde herhangi bir suşun hastalığa neden olabileceği görülmüştür. Monozigotik ikizlerde kore görülme oranının %44 ve dizigotik ikizlerde ise %12 oranında olması ARA'nın ailesel bir yatkınlığı olduğunu düşündürür. HLA-DR7 ve HLA-DR4 gibi HLA sınıf 2 alleleri hastalığa yatkınlık gösterirken diğer sınıf 2 alleleri (HLA-DR5, HLA-DR6, HLA-DR51, HLA-DR52 ve HLA-DQ) koruyucu özellik gösterir.

## Klinik Özellikler

ARA, romatojenik bir streptokok suşu ile akut A grubu streptokokkal faranjit (veya tropikal bölgelerde streptokokkus piyoderma) enfeksiyonundan sonra 1 ile 5 hafta (genelde 2-3 hafta) içinde ilk bulgularını verir. Bununla birlikte kore ve kardit gibi bulguların ortaya çıkması 6 aya kadar uzadığı görülebilmektedir. ARA belirtileri arasında en sık, ateş (>%90), büyük eklem poliartriti (%75), kardit (%50-60), kore (%2-30), subkütan nodüller (<%10) ve eritema marginatum (<%10) bulunur.

Bulgular genellikle majör ve minör kriterler olarak sınıflandırılırlar. Bunlar arasında artrit, kardit, sydenham koresi, subkütan nodüller ve eritema marginatum majör kriterler olup, ateş, eritrosit sedimentasyon hızında artış ve elektrokardiyografide (EKG) PR uzaması ise minör kriterler arasındadır.

**Artrit:** Artrit en erken görülen semptomatik bulgulardan olup eklemde ısı artışı, şişlik, kızarıklık ve/veya hassasiyet bulunması ile tanımlanır. Gençlerde (%80) çocuklara (%60) nazaran daha fazla görülür. Eklem ağrısı inflamasyondan daha ön planda olup hemen her zaman geçicidir.

Genelde birden fazla eklem tutulur. Dizler, ayak bilekleri, dirsekler ve el bilekleri en sık etkilenen eklemlerdir. Artrit saatler içinde bir eklemden diğerine geçen gezici (migratuvar) özelliklere sahiptir. ARA eklem tutulumu genelde non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlara ve glukokortikoidlere iyi yanıt verir. Eklem semptomları 48 saat içinde NSAİİ'lere yanıt vermez ise ARA tanısından uzaklaşılmalıdır. Etkilenen eklemlerde efüzyon olabilir ama genelde belirgin değildir. Bir eklemde belirgin efüzyon varsa ve septik artritden şüpheleniliyorsa kültür de dahil olmak üzere, eklem sıvı aspirasyonu, ve sinoviyal sıvı değerlendirilmesi gerekir. Sinoviyal sıvı analizi, ARA'lı hastalarda genellikle steril inflamatuvar sıvı özelliğindedir.

**Kalp tutulumu (kardit):** Kalp tutulumu %60'a varan oranlarda görülebilir. Genelde pankardit şeklinde perikardium, epikardium, miyokardium ve endokardium tutulumları görülür. ARA'da miyokardium ve perikardium tutulumları görülebilmekle beraber en sık valvulit ile kendini gösteren endokardium tutulumu görülür. Kalp kapaklarından özellikle mitral kapak tutulumu ön plandadır. Mitral kapak tutulumuna sıklıkla aort



kapağı tutulumu eşlik eder. Mitral kapak yetmezliği ARA için tipik bir bulgu olup apeksde duyulan ve sol aksillaya yayılan pansistolik üfürüm ile karakterizedir. Sol ventrikülün dolumu sırasında artmış kan akımına bağlı olarak mid-diastolik Carey coombs üfürümü duyulur.

Perikardit ARA hastalarının %10'unda görülürken, kapak tutulumu yokluğunda nadirdir. Göğüs ağrısı ile beraber perikardial sürtünme sesi hastaların tipik bulgusudur.

Miyokardiumun inflamasyonu elektrikli ileti yollarını etkileyerek P-R aralığı uzaması (birinci derece AV bloğu ve nadiren yüksek dereceli bloklar) ve birinci kalp sesinde yumuşamaya yol açabilir.

**Subklinik kardit** tanısı, oskültasyon bulguları yokluğunda (klinik muayenenin yapılmamış olması ya da klinik muayene ile saptanamayan kapak yetersizliğinin varlığı ) mitral veya aort yetersizliği varlığını ortaya koyan ekokardiyografi veya Doppler bulguları ile konulur. Ekokardiyografinin ek bir avantajı, eşlik eden subklinik perikardiyal efüzyonların ve sol ventrikül (LV) disfonksiyonunun saptanması ve özellikle ateşli veya hiperdinamik durumlar gibi fizyolojik nedenli üfürümlerin patolojilerden ayırt edilmesidir.

**Sydenham kore:** Sydenham koresi ani, nonritmik, istemsiz hareketler, kaslarda zayıflık ve emosyonel bozukluklar ile karakterize nörolojik bir bozukluktur. Uzun bir latent periyot sonrasında enfeksiyondan 1 ile 8 ay sonra ortaya çıkabilir. Daha çok genç kızlarda görülür. Romatizmal kore rekürensi seyrek olmayıp genelde hamilelik ve oral kontraseptif kullanımı ile artar. Sessiz bir ortamda hastanın 10-15 dakika izlenmesi ile fark edilebilirler. Koreiform hareketler genelde tek taraflı olup (hemikore) uykuda düzelirler. Hareketler özellikle baş bölgesinde yüz buruşturma, sırtma, kaş çatma veya dilin ani hareketleri şeklinde ve üst ekstremitede olur. El sıkma ile kas zayıflığı saptanabilir. Sıkma gücü artış ve azalışlar ile devam eder. Genelde 6 hafta içinde büyük bir oranda ve 6 ayda ise hemen hemen tümü ile iyileşirler. Hastalarda yaygın hipotoni görülebilir. Nörolojik muayenede his kaybı bulunmaz.

Duyusal değişiklikler, ani ağlama ve huzursuzluk gibi ataklar görülebilir. Bazı hastalarda obsessif-kompulsif bozukluklar görülür. Aynı zamanda konuşmada aksaklıklar ve kekeleme görülebilir. Nadir durumlarda psikolojik belirtiler şiddetlenerek geçici psikozlar şeklinde kendini gösterir.

**Eritema marginatum:** ARA klasik deri bulgusu pembe bir maküler lezyon olarak başlayıp ortasının solması ile iç kenarı dağınık, dış kenarı ise keskin görünümüne sahip olan *eritema marginatum*'dur. En sık gövde ve bazen ekstremitte tutulumu görülürken yüz tutulumu hemen hemen hiç olmaz. Genelde hastalığın erken evresinde görülse de bazen latent dönemde hatta nekahat döneminde ortaya çıkar. En sık akut karditli hastalarda görülmekle beraber bazen kronik karditli hastalarda da görülebilir. Lezyonlar saatler içerisinde düzelişip tekrar ortaya çıkabilirler. Sıcak banyo ile beraber daha belirgin hale gelebilirler.

**Subkütan nodüller:** Hastalarda çok seyrek olarak görülen (<%2) spesifik lezyonlardır. Genelde birkaç milim ile 2 cm arasında olan ağrısız, sert deri altında mobil yumrular şeklinde lezyonlardır. Hastalığın ilk haftalarından 2-3 hafta sonrasına kadar görülebilirler. Genelde 3-4 tane olmak üzere tek bir lezyondan birkaç düzineye kadar görülebilirler. Nodüller kemikli ve çıkıntılı yüzeylerde veya tendonlarda genelde ekstansör yüzeylerde bulunurlar. En sık dirseklerde olekranon üzerinde olmak üzere ellerde, ayaklarda, baş bölgesinde ve nadiren de olsa vertebralarda görülürler. Birkaç gün ile 1-2 hafta içinde düzelirler.

**Ateş:** Ateş, kore hariç ARA'nın hemen hemen tüm bulgularına eşlik eder. Minör kriterlerden olan ateş düzeyi, düşük riskli popülasyonlarda  $\geq 38,5$  °C oral (101,3 °F), orta ve yüksek riskli toplumlarda ise  $\geq 38$  °C (100,4 °F) anlamlı olarak kabul edilir. Artralji ve artrit gibi, genellikle aspirin ve NSAİİ tedavilerine hızlı yanıt verir.

**Artralji:** Artralji, artritden farklı olarak şişlik veya ısı artışı olmadan ağrı ile karakterizedir. Orta ve yüksek risk gruplarında poliartralji ana belirti olarak kabul edilirken düşük risk gruplarında ise monoartralji minör bulgu olarak kabul edilir. Ağrı genelde klinik bulgularla orantısız olarak harekete bağlı görülür. İstirahatte görülemeyebilirken, yürümede ve kişinin başının arkasına ulaşmasında kısıtlılıklar şeklinde görülebilir.

**Artmış akut faz reaktanları:** Tipik olarak serum C-reaktif protein (CRP) ve/veya eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) yüksek olarak gelir. Koresi bulunan hastalar haricinde ARA tanısı doğrulanmış hastaların %4'ünden azında hem serum CRP düzeyinin <3 mg/dL hem de ESR düzeyinin <30 mm/sa olduğu görülmüştür. Bu nedenle, yüksek risk grupları için serum CRP düzeyinin  $\geq 3$  mg/dL veya ESH  $\geq 30$  mm/saat olması tanısız kabul edilir. Düşük riskli hastalarda ise minör kriter düzeyi akut faz reaktanları için ESH  $\geq 60$  mm/saat veya CRP için  $\geq 3$  mg/dL olarak kabul edilir.

#### Uzamış PR Aralığı ve Ritm Anormallikleri

PR aralığı uzaması yaşa ve kalp hızına bağlı olup erişkinlerde >0,2 saniye şeklinde görülür. Anormal atrioventriküler ileti ARA'de sık olup genelde birinci derece blok ile kendisini gösterir. İleri birinci derece blok bazen, bir kavşak ritmine yol açar ve ikinci derece ve hatta tam kalp bloğu oluşabilir.

Bu nedenle ARA'dan şüphelenilen tüm olgularda EKG çekilmelidir. Uzamış bir P-R aralığı tespit edilirse, EKG bir veya iki hafta sonra tekrarlanmalı ve hala anormal ise, normale dönüşü görebilmek adına bir veya iki ayda tekrarlanmalıdır. Normale dönerse, ARA daha olası bir tanı haline gelir.

#### Diğer Seyrek Görülen Bulgular

Daha seyrek olarak karın ağrısı, burun kanaması, plazma transaminaz seviyelerinde hafif artma, mikroskobik hematüri, piyüri veya proteinüri bulunur.

## Romatizmal Kalp Hastalığı

RKH, bazen daha erkende görülmesine rağmen genelde ARA'nın ilk görülmesinden 10 ile 20 yıl sonrasında görülür. Dünya'da kalp kapak hastalıklarının en yaygın nedenidir. En sık mitral kapak ve sonrasında aort kapağı etkilenir. Pulmoner tutulum nadirdir. Mitral yetersizlik en sık görülen bulgusudur. Ciddi olgularda mitral kapağın fibrozisi ve kalsifikasyonu nedeni ile mitral darlığına bir ilerleyiş görülebilir. ARA'nın ilk epizodunda karditi bulunan hastaların %50'sinde kapaklarda üfürüm duyulabilir. ARA'de kapak tutulumunda tipik olarak anüler dilatasyon, prolapsus ve nodüler lezyonlar görülürken, romatizmal kalp hastalığında ise kapaklarda kalınlaşma, hareketlerinde kısıtlanma ve kalsifikasyonlar görülür.

## Tanı

ARA tanısı 2015 yılında revize edilen Jones kriterlerine göre hastanın düşük ya da orta-yüksek riskli popülasyonlardan olup olmamalarına bağlı olarak konur (Tablo 1). Tanısal değerlendirmede A grubu streptokok enfeksiyon tanısının konması (GAS), akut faz reaktanları ve kardiyak fonksiyonun değerlendirilmesi ile konulur.

## Tanısal Kriterler

Jones Kriterleri ilk defa 1944'te tanımlanmış olup 2015 yılında revize edilmiştir. Kriterlerin 2015 revizyonu biri düşük riskli

popülasyonlar için (yani, romatizmal ateş insidansı yılda 100.000 okul çağındaki çocuk için  $\leq 2$  olanlar veya her yaştaki RKH prevalansı  $\leq 1.000$  popülasyonda 1 olması) ve diğeri orta ila yüksek riskli popülasyonlar (düşük risk olanların dışında kalanlar) için tanımlanmıştır (Tablo 1).

• **İlk ARA epizodunun teşhisi:** Önceki geçirilmiş bir GAS enfeksiyonu kanıtı bulunan hastada ilk ARA epizodunun teşhisi için iki majör belirti veya bir majör artı iki minör belirti yeterlidir.

• **Tekrarlayan bir ARA epizodunun teşhisi:** ARA öyküsü olan hastalar, tekrarlayan ARA epizodları ve GAS reenfeksiyonu riski altındadır ve tekrarlayan epizodlar, daha ciddi kardiyak tutulum olasılığı ile ilişkilidir. Bu hastalarda tekrarlayan ARA tanısı için iki majör, bir majör artı iki minör veya üç minör bulgu yeterlidir.

ARA ile ilişkili kardit veya RKH öyküsü olan hastalarda, perikardit veya yeni bir kapak tutulumu yokluğunda, atak sırasında akut kardit tanısı koymak zor olabilir. Bu nedenle, yakın zamanda bir GAS enfeksiyonuna dair kanıt varsa, bir majör veya iki minör kriterle tekrarlayan ARA'nın olası tanısı konulabilir.

## Orta/Yüksek Riskli Popülasyonlar

Yaygınlığın daha yüksek olduğu bölgelerde Jones kriterlerine sıkı sıkıya bağlı kalmak, bazı hastalarda tanının atlanmasına neden olabilir. Bu nedenle, ölçütler orta ila yüksek riskli popülasyonlar için değiştirilmiştir.

**Tablo 1. Akut romatizmal ateş tanısında revize edilmiş Jones kriterleri**

A. A grubu streptokok enfeksiyonu bulguları sonrasında tüm hasta popülasyonu	
<b>Tanı:</b> Başlangıç ARA	2 majör bulgu veya 1 majör yanında 2 minör kriter
<b>Tanı:</b> Rekürren ARA	2 majör veya 1 majör ve 2 minör veya 3 minör
B. Majör kriter	
Düşük-risk popülasyon	Orta ve yüksek-risk popülasyon
Kardit	Kardit
Klinik ve/veya subklinik	Klinik ve/veya subklinik
Artrit	Artrit
Sadece poliartrit	Monoartrit veya poliartrit Poliartralji
Kore	Kore
Eritema marginatum	Eritema marginatum
Subkütan nodüller	Subkütan nodüller
C. Minor kriter	
Düşük-risk popülasyon	Orta ve yüksek-risk popülasyon
Poliartralji	Monoartralji
Ateş ( $\geq 38,5$ °C)	Ateş ( $\geq 38$ °C)
ESH $\geq 60$ mm ilk saat ve/veya CRP $\geq 3,0$ mg/dL	ESH $\geq 30$ mm/saat ve/veya CRP $\geq 3,0$ mg/dL
Yaş değişkenliği hesaba katıldıktan sonra uzamış PR intervali (kardit majör kriter değil ise)	Yaş değişkenliği hesaba katıldıktan sonra uzamış PR intervali (kardit majör kriter değil ise)
Her iki popülasyon için de daha önceden GAS enfeksiyon bulgusu. GAS: Grup A streptokok enfeksiyonu, ARA: Akut romatizmal ateş, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-reaktif protein, Subklinik kardit ekokardiyografik valvülit varlığını gerektirir	

• Artritin ana kriteri olan poliartritin yerine bazı durumlarda monoartrit ve poliartralji eklenmiştir. Poliartralji, ancak diğer nedenler dışlandıktan sonra majör bir bulgu olarak düşünülmelidir.

- Düşük riskli grup için olan eklem tutulumu minör kriterde poliartralji iken orta ve yüksek riskli grupta monoartraljidir.
- Bu grup hastada ateş için daha düşük bir eşik değeri kullanılır ( $\geq 38,5$  °C [101,3 °F] yerine  $\geq 38$  °C [100,4 °F]).
- CRP sınırı değişmese de ( $\geq 3$  mg/dL [ $\geq 30$  mg]) ESR için daha düşük bir sınır değer kullanılır ( $\geq 60$  mm/saat yerine  $\geq 30$  mm/saat/L]).

Önceki GAS enfeksiyonunun kanıtı: A grubu streptokok (GAS) enfeksiyonunun doğrulanması ARA tanısını koymak için faydalı olmasa şart değildir. Özellikle artrit ve/veya kardit belirtileri gösteren çocuklarda veya genç erişkinlerde, belgelenmiş bir farenjit epizodu olmasa bile, ARA şüphesi bulunması önemlidir. GAS enfeksiyonunun varlığı aşağıdaki yollardan biriyle aranabilir:

- A grubu beta hemolitik streptokoklar için pozitif boğaz kültürü,
- Pozitif hızlı streptokok antijen testi,
- Yüksek veya yükselen antistreptokok antikor titresi-anti-streptolizin O (ASO) ya da antideoksiribonükleaz B (ADB), Streptokok serolojisi, ARA'nın GAS enfeksiyonunu takiben belli bir süre sonra ortaya çıkması nedeni ile önemlidir. Antikor titreleri yükselirken, ARA ortaya çıkana kadar organizmanın kültürü veya tespiti genellikle artık mümkün değildir. ARA belirtileri ortaya çıkana kadar hastaların yaklaşık yüzde 75'inde boğaz kültürleri negatiftir. Çoğu hastada boğaz kültürü veya hızlı streptokok antijen testi de genellikle negatiftir ve serolojik kanıtlar gereklidir. En sık kullanılan serolojik testler anti-streptolizin O (ASO) ve anti-DNase B (ADB) titreleridir.

**Laboratuvar çalışmaları:** Streptokok serolojisine ek olarak, ilk değerlendirme sırasında elde edilen laboratuvar çalışmaları, sistemik inflamasyon kanıtı aramak için CRP veya ESR ölçümünü ve anemi ve lökositozu aramak için tam kan sayımını içerir. Boğaz kültürü de yapılmalı ve varsa hızlı streptokok antijen testi yapılmalıdır.

**Kardiyak değerlendirme:** İlk teşhis çalışmasının bir parçası olarak bir göğüs radyografisi, elektrokardiyogram ve ekokardiyogram yapılır.

#### Ayrırcı Tanı

ARA'nın ek belirtileri genellikle diğer durumlardaki benzer bulgulardan ince ayrıntılar ile ayırt edilebilirler (örn., subkütan nodüllere karşı romatoid nodüller, sydenham koreye karşı diğer kore türleri veya eritema marjinalis'e karşı eritema annulare).

**Poststreptokok reaktif artrit:** Bazı araştırmacılar, bir streptokok enfeksiyonundan sonra ortaya çıkan bazı artrit olgularının ARA'dan kaynaklanmayabileceğini belirtmişlerdir. Bu bozukluğa

poststreptokokal reaktif artrit (PSRA) adı verilmiştir. Ancak majör Jones kriterlerinin kanıtı olmayan migratuar artrit, özellikle çocuklarda iki minör belirti ile destekleniyorsa yine de ARA olarak kabul edilmelidir.

PSRA'nın ARA'dan ayıran başlıca özellikleri;

- Önceden streptokok enfeksiyonu ile migratuar artrit başlangıcı arasındaki latent dönem, klasik ARA'da görülen iki ila üç haftadan daha kısadır (bir ila iki hafta).
- Sıklıkla simetrik ve küçük eklem tutulumu bulunması.
- Artritin aspirine ve diğer non-steroidal ilaçlara yanıtı, klasik ARA'da görülen dramatik yanıtla karşılaştırıldığında zayıftır.
- Bu hastalarda kardit bulgusu görülmez ve artritin şiddeti oldukça belirsizdir.
- Bu hastalarda sıklıkla tenosinovit ve renal anormallikler gibi eklem dışı belirtiler görülür.
- Akut faz reaktanları (ESR, CRP) ARA'dan daha düşük olma eğilimindedir.

#### Akut Romatizmal Ateşte Tedavi:

**Tedavinin hedefleri:** Tedavinin dört ana hedefi vardır.

- Akut hastalık belirtilerinin (örneğin, artrit) semptomatik rahatlatılması,
- A grubu beta-hemolitik grup A *Streptokokkus'un* (GAS) eradikasyonu,
- Kalp hastalığının ilerlemesini önlemek için gelecekteki GAS enfeksiyonuna karşı profilaksi,
- Hasta ve hasta bakıcıları için eğitim sağlanması.

**GAS taşıyıcısının eradikasyonu:** ARA'lı hastalara GAS taşıyıcılığını ortadan kaldırmak için antibiyotik tedavisi başlanır.

**GAS farenjiti:** Tanı anında farenjit olsun ya da olmasın, tedavi GAS farenjit tedavisi için belirlenen protokol uygulanmalıdır (Tablo 2). Üst solunum yollarında sebat edebilen streptokokların eradike edilmesini sağlamak için boğaz kültürleri negatif olsa bile tedavi verilir. Pratikte uzun etkili intramusküler penisilin G benzatin iki amaçla kullanılır: Birincisi taşıyıcılığını eradike etmek ve ikincisi her 21 ila 28 günde bir verilen sekonder profilaksinin ilk dozu olarak. Penisilin G benzatin eksikliği veya penisilin alerjisi durumunda kullanılması gereken oral alternatifler tabloda (Tablo 2) listelenmiştir. Penisilin alerjisi, penisilin G benzatin'e bir alternatif seçmeden önce, öyküyle doğrulanmalı ve gerekirse bir alerji uzmanı tarafından test edilerek onaylanmalıdır.

**GAS piyoderma:** Kuzey Avustralya gibi tropik bölgelerden gelen hastalarda, ARA'nın GAS piyoderma tarafından tetiklenebileceği göz önünde bulundurularak, mevcut herhangi bir deri enfeksiyonu için uygun tedaviye ihtiyaç duyarlar.

**Hane içi temaslıları:** Ev temaslılarında boğaz kültürü yapılmalıdır. Kültür pozitif olanlar, asemptomatik olsalar bile tam bir antibiyotik tedavisi almalıdır.

**Tablo 2. Akut romatizmal ateşde antibiyotik kullanımı**

Antibiyotik sınıfı	ilaç	Erişkin dozu	Avantajları	Dezavantajları
Penisilin	Penisilin V	500 mg oral günde 2 veya 3 kere 10 gün boyunca	Dar spektrumlu direnç belirtilmemiştir Düşük maliyet	Günde iki veya üç doz; bununla beraber ikili rejimin etkili olabileceği belirtilmiştir
	Amoksisilin	500 mg oral günde iki kere 10 gün boyunca, 1.000 mg (hızlı salınımlı) günde tek doz 10 gün	Uzun salınımlı günde tek doz kullanımında bulunmakta	
	Penisilin G benzatin*	1,2 milyon unite IM tek doz	Tek doz şeklinde verilebilir	Yüksek fiyat Ağır enjeksiyon
Sefalosporinler (penisiline hafif reaktivitesi bulunanlara alternatif)	Sefaleksim (birinci jenerasyon)	500 mg oral günde 2 kere 10 gün boyunca	Yüksek etkinlik daha sonraki jenerasyonlara göre dar spektrum	Penisilinden daha geniş spektrum Daha yüksek antibiyotik direnç potansiyeli
	Sefadroksil (birinci jenerasyon)	1g oral 10 gün boyunca	Günde tek doz Yüksek etkinlik diğer sefalosporin jenerasyonlarına göre dar spektrum	Penisilinden daha geniş spektrum Daha yüksek antibiyotik direnç potansiyeli
	sefuroksim (ikinci jenerasyon)	250 mg günde 2 kere 10 gün boyunca	Dar spektrum	Penisilinden ve birinci jenerasyondan daha geniş spektrum Daha yüksek antibiyotik direnç potansiyeli
	Sefpodoksim (3. jenerasyon)	100 mg oral 5-10 gün süre ile günde iki kere	Yüksek etkinlik FDA tarafından 5 günlük kullanım onamı	Penisilinden ve daha önceki jenerasyonlardan daha geniş spektrum Daha yüksek antibiyotik direnç potansiyeli
	Sefdinir (3. jenerasyon)	300 mg oral günde iki kere 5 ile 10 gün ya da 600 mg oral tek doz 10 gün	Günde tek doz formu yüksek etkinlik FDA tarafından 5 günlük kullanım onamı	Penisilin ve daha önceki jenerasyon sefalosporinlerden daha geniş spektrum. Daha yüksek antibiyotik direnç potansiyeli
	Sefiksım (üçüncü jenerasyon)	400 mg oral günde bir kere 10 gün	Günde bir kere Yüksek etkinlik	Penisilinden daha geniş spectrum Daha yüksek antibiyotik direnç potansiyeli
Makrolidler	Azitromisin	12 mg/kg/gün (maksimum 500 mg/doz) 5 gün	Günde tek doz	Artan direnç oranı Seyrekte olsa QT uzaması ve TdP riski olması
	Klaritromisin	250 mg oral olarak günde 2 kere 10 gün süre ile		Artan direnç oranı

**Artrit yönetimi:** Anti-inflamatuvar ajanlar, ARA ile ilişkili artrit semptomatik yönetiminin temel dayanağıdır. Steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçlarla (NSAİ'ler) tedavi, yeni eklemlerin tutulmasını da önleyebilir. Aspirin (çocuklarda günde 80 ila 100 mg/kg'ye kadar ve yetişkinlerde günde 4 ila 8 g'ye kadar, 4 ila 5 bölünmüş dozda verilir), kapsamlı klinik deneyime dayalı olarak geleneksel olarak birinci basamak tedaviyi oluşturur. NSAİ'ler, semptomlar düzelene kadar, tipik olarak bir ila iki hafta verilir, ancak kalıcı veya rebound semptomlar ve yüksek CRP ve ESR için daha uzun süreler (6 ila 12 hafta) gerekir.

Düşük doz glukokortikoidler gibi alternatif ajanlar, aspirin ve/veya naprokseni tolere edemeyen veya alerjisi olan hastalar için ayrılmıştır. Aspirin ve/veya naprokseni tolere edemeyen veya alerjisi olan hastalar için ayrılmıştır.

Naproksen, aspirine göre daha üstün bir etki profiline sahiptir ve günde iki kez verilebilir. Randomize bir çalışmada, naproksenin artrit tedavisinde geçen süre açısından aspirine benzer etkinliğe sahip olduğunu ancak daha güvenli ve kullanımının daha kolay olduğunu bildirilmiştir. Naproksen iki yaşından büyük çocuklarda 12 saatte bir bölünmüş dozlar halinde 10



ila 20 mg/kg/gün dozunda günde maksimum 1.000 mg'ye ve yetişkinlerde günde iki kez 250 ila 500 mg'ye kadar maksimum 1.250 mg'ye kadar verilir. İbuprofen, romatizmal ateşi olan küçük çocuklarda başarılı bir şekilde kullanılmıştır, ancak kullanımını destekleyecek özel yayınlanmış veri yoktur. Hasta bir NSAİİ kullanımı sırasında gastrointestinal rahatsızlığı geliştirirse veya bir oral glukokortikoid ile tedavi ediliyorsa, genellikle bir PPI eklerler. İlaç iyi tolere edildiği sürece, tüm eklem semptomları düzeline kadar anti-inflamatuvar tedaviye devam edilmelidir. Çoğu hasta bir-iki hafta tedavi gerektirir, ancak bazı hastalar sekiz haftaya kadar daha uzun bir tedavi süreci gerektirir.

**Kardit yönetimi:** Romatizmal kardit yönetiminin temel dayanakları, EKG kullanılarak erken teşhisi ve değerlendirilmesi, kalp yetmezliğinin ve varsa diğer komplikasyonların yönetimi ve ikincil profilaksinin başlatılmasıdır.

Anti-inflamatuvar tedavinin kardiyak hasarları iyileştirdiğine dair bir kanıt yoktur. Bu nedenle, eklem semptomları olmayan kardit tedavisi için NSAİD'ler, glukokortikoidler ve intravenöz immünoglobulin (IVIG) rutin olarak önerilmez.

Şiddetli karditi (önemli kardiomegali, konjestif kalp yetmezliği ve/veya üçüncü derece kalp bloğu) olan hastalarda, kalp yetmezliği için geleneksel tedavi yöntemleri tercih edilmelidir.

Akut kalp yetmezliği olan şiddetli karditli hastalarda glukokortikoidlerin tedavide rolü olabilir. Akut romatizmal karditli hastalarda kapak cerrahisi nadiren gereklidir, genellikle sadece kapakçık veya korda tendinea rüptürü olan hastalarda cerrahi hayat kurtarıcı olabilir. İleri yaşlarda tespit edilen ciddi lezyonları olan ve yetersiz mitral veya aort kapak lezyonlarına bağlı kalp yetmezliğinin tek başına medikal tedavi ile tedavi edilemediği hastalarda gerekli olabilir.

Kardit, ilişkili kalp yetmezliği diüretikler, sıvı kısıtlaması ve yatak istirahati ile tedavi edilerek yönetilir. Ağır olgularda, bazı uzmanlar, yüksek kalitede kanıt olmamasına rağmen sistemik glukokortikoidlerin kullanılmasını önermektedir. Kapakların rüptüre olması gibi seyrek de olsa görülebilecek durumlarda operasyona gerek olabilir.

**Sydenham kore yönetimi:** Sydenham kore genellikle kendi kendini sınırlar ve çoğu olgu ARA'nın rekürresini önlemek ve RKH riskini en aza indirmek için olağan kronik antibiyotik tedavisinin dışında tedavi gerektirmez. Çocuğun eğitim ihtiyaçlarının desteklenmesi de dahil olmak üzere psikolojik ve sosyal destek, yönetimin önemli unsurlarıdır. Sessiz bir ortamda dinlenmek, semptomları kötüleştirebilecek stresli faktörleri en aza indirmeye yardımcı olabilir. Semptomatik tedavi (örneğin, bir dopamin 2 reseptör bloke edici ajan, karbamazepin veya valproik asit), hasta ve ailesi için sıkıntı yaratan veya günlük yaşam aktivitelerini engelleyen veya hastayı yaralanma riskine sokan semptomları olan hastalara ayrılmıştır. Anti-inflamatuvar/immünomodülatör tedaviler (örn., glukokortikoidler, IVIG), diğer tedavilerde başarısız olan şiddetli koreli hastalarla sınırlıdır.

Orta ila şiddetli koresi olan hastalarda, bir pediatrik nörolog veya hareket bozukluğu uzmanına sevk, tedaviyi yönlendirmeye yardımcı olabilir.

Diğer: ARF ile ilişkili döküntü geçicidir ve özel tedavi gerektirmez, ancak antihistaminikler kaşıntıyı hafifletmeye yardımcı olabilir.

## İZLEME

CRP'nin veya ESR'nin ölçümü, akut hastalık sürecini izlemek için faydalı olabilir.

CRP, bir akut inflamasyonun düzelmeye başlaması ile beraber birkaç gün içinde normale döndüğü için muhtemelen daha faydalıdır, ESH ise geçici bir inflamatuvar uyarıdan sonra iki aya kadar yüksek kalabilir.

CRP başlangıçta haftada iki kez ve ardından seviyeler tedaviden normale dönene kadar her 1-2 haftada bir kontrol edilir. İnflamatuvar belirteçlerin normalleşmesi, tedavinin bir göstergesidir, oysa tedavi azaldıkça bir artış, inflamasyonun tekrarladığı anlamına gelir. Anti-inflamatuvar tedavinin kesilmesinden birkaç hafta sonra elde edilen normal bir sonuç, hastalığın seyrinin tamamlandığını gösterir (kore ortaya çıkmadıkça).

## ÖNLEME

ARA'nın ilk ve tekrarlayan ataklarının önlenmesi, GAS tonsillofarenjitinin kontrolüne bağlıdır.

**Birincil korunma:** Romatizmal ateşin ilk gelişiminin önlenmesi (birincil korunma), GAS tonsillofarenjitinin hızlı teşhisi ve antibiyotik tedavisi ile gerçekleştirilir.

**İkincil korunma (antibiyotik profilaksisi):** ARA atağı geçirmiş ve ardından GAS farejiti gelişen hastalar, tekrarlayan ARA atağı açısından yüksek risk altındadır. RKH her tekrarlayan atakta daha şiddetli hale gelir.

Bu nedenle, RKH şiddetinin ilerlemesini sınırlamak için en etkili yöntem, tekrarlayan GAS farejitinin önlenmesidir. Akut GAS farejit epizodlarının tanınması ve tedavisi yerine sürekli antimikrobiyal profilaksi önerilir, çünkü GAS enfeksiyonunun tekrarlayan bir ARA atağını tetiklemek için semptomatik olması gerekmemektedir. ARA öyküsü olan hastalar (tek belirti olarak sydenham koresi olan olgu dahil) ve aynı zamanda kesin RKH kanıtı olan hastalar için sürekli profilaksi önerilir.

ARA'nın ikincil önlenmesi yıllarca antibiyotik kullanımını gerektirir. Toplam süre tekrarlayan ARA riskine ve hastalığın şiddetine bağlıdır. ARA sonrasında profilaksi süresi Tablo 3'te belirtilmiştir.

Antibiyotik tedavisi benzatin penisilin erişkinler için 1,2 milyon ünite ve çocuklar için 600.000 ünite intramusküler olarak her 21-28 gün arayla önerilir. İntramusküler tedavi tercih edilmemesi durumunda 250 mg penisilin V oral olarak günde iki kere kullanılabilir.

**Tablo 3. Romatizmal ateş için ikincil profilaksi-tedavi süresi**

Kategori	Son atak sonrası süre
Kardit ve rezidüel kalp hastalığı olan romatizmal ateş (kalıcı kapak hastalığı)	10 yıl süre ile veya 40 yaşına kadar (hangisi daha uzun ise) Bazı durumlarda ömür boyu profilaksi
Karditi olan fakat rezidüel kalp hastalığı olmayan romatizmal ateş (kapak hasarı bulunmayan)	10 yıl süre ile veya 21 yaşına kadar (hangisi daha uzun ise)
Karditi bulunmayan romatizmal ateş	5 yıl süre ile veya 21 yaşına kadar (hangisi daha uzun ise)

**Ant-inflamatuvar ajanlar:** Eklemlerde ve kalpte meydana gelecek olan hasarı ve inflamasyonu önlemek için kullanılırlar.

**Aspirin:** Hafif ve orta şiddetli ağrı ve baş ağrısı nedeni olarak ARA'da ilk olarak kullanılması önerilen ajandır.

**Glukokortikoidler:** Bu ajanlar anti-inflamatuvar ve tuz tutucu etkilere sahiptirler. İmmün cevabı modifiye edici özellikleri vardır.

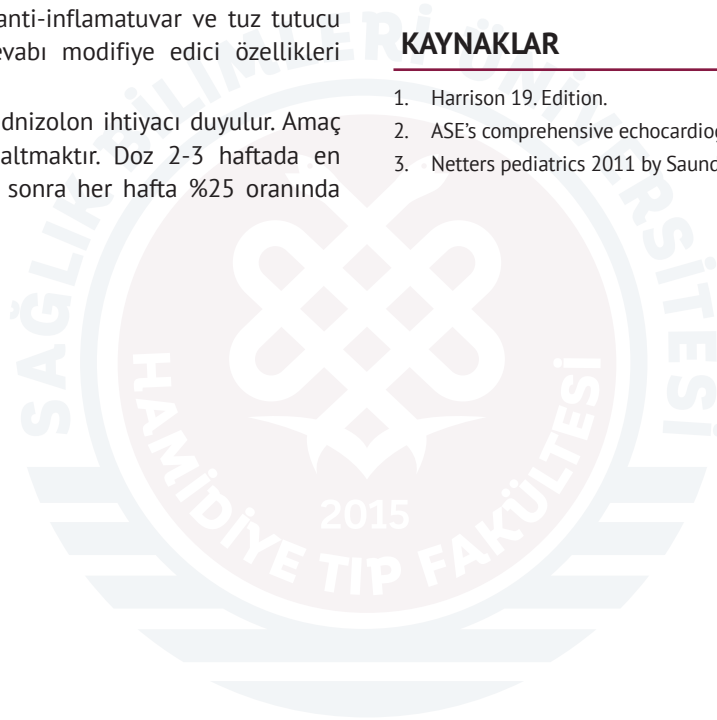
Karditi bulunan hastalarda prednizolon ihtiyacı duyulur. Amaç miyokardiyal inflamasyonu azaltmaktır. Doz 2-3 haftada en yüksek seviyesinde verildikten sonra her hafta %25 oranında azaltılarak devam edilir.

**Nöroleptik ajanlar:** Bu ajanlar kore bulunan ARA tedavisinde kullanılırlar.

**Haloperidol:** Yüzde ve kollarda irregüler spazmodik hareketleri bulunan hastalarda kullanılan dopamin reseptör blokeridir.

### KAYNAKLAR

1. Harrison 19. Edition.
2. ASE's comprehensive echocardiography 2022.
3. Netters pediatrics 2011 by Saunders.



# HENOCH SCHÖNLEIN PURPURASI

Prof. Dr. Sema Basat, Uzm. Dr. Serhat Mert Tiril

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

## GİRİŞ VE TANIM

Önceden Henoch Schönlein purpurası olarak isimlendirilen durum artık immünooglobulin A (IgA) vaskülitleri olarak isimlendirilmektedir. Çocuklarda en sık görülen sistemik vaskülit formudur. Deri, eklem, gastrointestinal kanal ve böbreklerdeki küçük damarlarda lökositoklastik vaskülit ve IgA birikimi ile karakterizedir.

## EPİDEMİYOLOJİ

Çocuklarda daha sık görülür. Olguların %90'ı çocuktur. Çocuklarda 10-20/100.000 oranında izlenir. FMF'si olan çocuklarda sıklığı 130/1000 ile artmıştır. Erkeklerde kadınlara göre 1,5 kat daha sık görülür. Mevsimsel özellik gösterir. Kış ve ilkbaharda pik yapar. Çocuklarda %50 oranında üst solunum yolu enfeksiyonlarını takip eder.

## ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Hastalarda enfeksiyonlar, yiyecekler, ilaçlar, aşılarda, böcek sokmaları antijenik etkiye neden olur. Bunun sonrasında antijen-antikor kompleksleri meydana gelir ve bu immün kompleksler dokularda ve damar duvarlarında birikir.

Kullanılan ilaçlara, maruz kalınan kimyasallara, enfeksiyonlara sebep olan mikroorganizmalara veya başka eşlik eden hastalık olsun/olmasın bilinmeyen antijenlere karşı oluşan antikorlar (Ig), antijenlerle beraber immün kompleksler oluştururlar. Bu immün kompleksler küçük damar duvarlarına birikirken, bu sırada kompleman sistemi aktive olarak, nötrofiller için kemotaktik olan kompleman C5a'nın üretilmesine yol açar. Bölgeye çokça toplanan nötrofillerden elastaz ve kollajenaz gibi lizozomal enzimler salınarak damar duvarlarında hasarlanmaya, fibrin birikimine ve eritrositlerin damar dışına, perivasküler konnektif dokuya çıkmasına sebep olur ki bu da klinik olarak purpura lezyonlarının oluşumuna yol açar.

## PATOLOJİ

İmmün kompleks birikimi ile ilişkili nekrotizan küçük damar vaskülitleri grubunda yer alır. Yoğunlukla mikroorganizmalar tarafından tetiklenen hastalıkta dermisteki damar duvarlarında, glomerül mezangiumunda IgA birikimleri olur ve perivasküler bölgelerde nötrofillerle mononükleer lökositlerin biriktiği lökositoklastik vaskülit morfolojisi oluşur. İmmünofloresan çalışmalarda lezyonlu biyopsilerin çoğunda ve komşu normal deri biyopsilerinin bir kısmında IgA ve kompleman C3 birikimi görülebilir; ancak bu bulgu tek başına tanı koydurucu değildir.

## KLİNİK

Klinik olarak hastada purpura (sıklıkla palpe edilebilir) veya bacaklarda daha yoğun olan peteşi varlığına ek olarak şu 4 bulgudan 1 tanesinin daha bulunması hastayı IgA vaskülitleri olarak sınıflayabilir: 1- abdominal ağrı, 2-histopatolojide yoğun IgA birikimi içeren lökositoklastik vaskülit veya yoğun IgA birikimi içeren proliferatif glomerülo nefritin görülmesi, 3- artrit veya artralji, 4- böbrek tutulumu (proteinüri veya hematüri).

## RADYOLOJİ

Tanıda radyoloji kullanılmaz. Ancak karın ağrısının diğer sebeplerini dışlamak amacıyla abdominal ultrasonografi, tomografi ya da endoskopi gereklilik halinde uygulanan yöntemlerdir.

## LABORATUVAR BULGULARI

Tanı için spesifik bir laboratuvar testi yoktur. Laboratuvar tanıyı desteklemek ve böbrek biyopsi endikasyonunu belirlemek için kullanılır. İdrar tahlilinde hematüri ve proteinüri değerlendirilir. Proteinüri, spot idrar protein/kreatinin oranı ve dismorfik eritrositlerin görülebilmesi için idrar sedimenti değerlendirmesi kullanılan testlerdir. Hastaların sadece %30'unda 1 gr/gün üzerinde proteinüri saptanır. Hastalarda böbrek fonksiyon

testleri, akut faz reaktanları, kompleman düzeyleri ve IgA düzeylerine bakılmalıdır. GFR düşüşü prognozla ilişkilidir. Eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif proteinde artış olur. Kompleman düzeyleri normal bulunur. IgA düzeyleri %50 olguda artmış bulunur. Hastada anemi varlığı akla GİS tutulumunu getirmelidir. Tanıda klinik ve histopatolojik değerlendirme önem taşır.

### AYIRICI TANI

Amerikan Romatoloji Derneği'nin 1990'da oluşturduğu tanı kriterlerine göre 4 kriterden 2'sinin varlığı tanıyı destekler. Kriterler sırasıyla; palpabl purpura, başlangıç yaşının <20 olması, yeni başlayan karın ağrısı ve biyopside küçük arteriyol ve/veya venüllerin duvarında granülositlerin görülmesidir. 2008 yılında Ankara'da pediatrik romatologlar tarafından %100 sensitivite ve %87 spesifiteye sahip IgA vaskülit (HSP) klasifikasyon kriterleri geliştirilmiştir. Bu kriterlere göre hastanın özellikle alt ekstremitelerinde belirgin palpabl purpurasının olması zorunludur ve karın ağrısı, histopatoloji, artrit/artralji ve renal tutulum kriterlerinden en az birinin purpuraya eşlik etmesi gerekir. Vaskülitlerin adlandırılmasına ilişkin 2012 Uluslararası Chapel Hill Konsensus Konferansı tarafından kabul edilen

vaskülit tanımlarına göre IgA vaskülit küçük damarları (ağırlıklı olarak kapiller, venüller, arteriyoller) etkileyen, IgA1 baskın immün depolanmaları olan vaskülit olarak tanımlanmıştır. Sıklıkla deri ve gastrointestinal sistemi tutar, artrite neden olur. IgA nefropatisinden ayırt edilemeyen glomerülonefrit oluşabilir.

### TEDAVİ VE PROGNOZ

Çocuklarda hastalık genellikle iyi prognozludur. Kendiliğinden iyileşir. Erişkinde az da olsa son dönem böbrek hastalığı gelişme riski vardır.

İzole deri tutulumlarında istirahat ve ağrı kesiciler önerilebilir. Ağrı kesiciler kullanılırken GİS kanama açısından dikkatli olunmalıdır. Kolşisin, dapson tedavide kullanılabilir. Daha komplike olgularda yüksek doz steroid, siklofosamid kullanılabilir. Tedaviye dirençli olgularda rituksimab, mikofenolat mofetil, siklosporin A veya takrolimus gibi immünosüpresif tedaviler verilebilir.

### KAYNAK

Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson JL, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine, 21e. McGraw Hill; 2022.